UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE

U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

THESE

POUR LE DOCTORAT D'UNIVERSITÉ EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 7 novembre 1974

PAR

GEORGES TABET

Etude Histochimique & Ultrastructurale de la peau apparemment saine de sujets atteints d'hyperlipoproteinemie de Type IV

JURY

MM.	Président	A. Bazex
	Assesseur	J. Broussy
	Assesseur	J. LaPorte
	Assesseur	R. Fedou
	Suppléant	M. Duffaut

Année Universitaire : 1974

Thèse n° 89

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549602_0001

ETUDE HISTOCHIMIQUE & ULTRASTRUCTURALE DE LA PEAU APPAREMMENT SAINE DE SUJETS ATTEINTS D'HYPERLIPOPROTEINEMIE DE TYPE IV

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université	M. LARENG
1e Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales	M. BOLLINELLI	Toulouse-Purpan
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales	M. ENJALBERT	Toulouse-Rangueil

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LARGOT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL
Professeur honoraire	M. PLANQUES
Professeur honoraire	M. MARQUES

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan

UNIV. LEIDEN BIBL.

Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	M. FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LEHZ	Rangueil
Clinique des Maladies infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale infantile A	M. DALOUS	Purpan
Clinique Médicale Infantile B	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstéricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Stomatologique et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie maxillo-faciale	M. CLAUX	Rangueil
Clinique de Pneumo-phyisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétrice Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. MONNIER M. DUCOS	Purpan Purpan
Hygiène et Médecine Sociale Immunologie	M. GERZES-RUEFF	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. DENARD	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénéréologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Infantile	M. GAUBERT	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique	M. UTHEZA	Purpan
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Physiologie	M. GERAL	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES	Purpan

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. BECUE	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépato-gastro-entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEIHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. COLOMBIES	Purpan
Médecine Interne	M. GALINIER	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. GAY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. BARTHE Ph.	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. GHISOLFI	Purpan
	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-phtisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. MORON	Rangueil
Psychiatrie	M. BESOMBES	Purpan
Radiologie	M. MANELFE	Rangueil
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie Stomatologie	M. FABIE	Rangueil
Thérapeutique, Réanimation Médicale	M. SALVADOR	Purpan
Urologie	M. PONTIONNIER F.	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU

Liste arrêtée le 8 Mai 1974

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date de 12 Mai 1891)

UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE

U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

THESE

POUR LE DOCTORAT D'UNIVERSITÉ EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 7 novembre 1974

PAR

GEORGES TABET

Etude Histochimique & Ultrastructurale de la peau apparemment saine de sujets atteints d'hyperlipoproteinemie de Type IV

JURY

MM.	Président	A. Bazex
	Assesseur	J. Broussy
	Assesseur	J. La Porte
	Assesseur	R. Fedou
	Suppléant	M. Duffaut

Année Universitaire : 1974

Thèse n° 89

Plan

1ère Partie : **GENERALITES**

I. Introduction.
II. Rappel Biochimique.
III. Les Lipides du secteur extra-cellulaire:
    A. Les formes de Transport Majeures.
    B. Les formes de Transport Mineures.
IV. Les Lipoproteines.
V. Etude clinique des Xanthomes.

2ème Partie : **CLASSIFICATION DES HYPERLIPEMIES**

I. Les divers Types : Définition, Physiopatologie, Clinique, Biologie, Diagnostic, Evolution.
II. Synthèse :
    — Tableau comparatif.
    — Evaluation des risques pathologiques.

3ème Partie : **ETUDE DE 3 CAS PERSONNELS D'H.L.**

I. Etude Clinique.
II. Etude Histopathologique :
    A: Matériel et Méthode :
        — Etude Histologique Courante.
        — Etude Histochimique.
        — Etude Ultrastructurale :

(a) Méthode courante de double fixation à la Gluteraldehyde-Tetroxyde d'osmium.

(b) Méthode de préparation rapide de prélèvements biopsiques pour le M.E. en en 1h45.

B: Résultats.

C: Discussion.

A mes Parents

Qui ont tant sacrifier pour moi, qu'ils trouvent ici un peu de ma reconnaissance et mon affection.

A ma femme bien-aimée

qui ma soutenu dans mes moments les plus difficiles, je lui dedie le fruit de nos sacrifices.

A mon Frère

A mes Sœurs

A mes Beaux-parents

A mes Beaux-frères

A tous mes Amis

A notre Président de Thèse.

Monsieur le Professeur **A. Bazex**

— Professeur clinique des maladies
cutanées syphilitiques.
Médecin des hôpitaux.

Il nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury.

Nous le remercions pour l'intérêt qu'il nous a toujours montré ainsi que pour l'enseignement dont il nous fait bénéficier.

À notre Jury de Thèse :

● Monsieur le Professeur **J. BROUSSY**

Professeur d'Embryologie Générale.

Nous n'oublierons pas l'aimable spontanéité de son accueil dans le laboratoire qu'il dirige.

Nous lui exprimons notre déferente gratitude en lui dédiant notre travail que nous avons mené avec le souci permanent de justifier la confiance qu'il a placé en nous.

● Monsieur le Professeur **J. LAPORTE**

Professeur de Sémiologie et Clinique Médicale.

Médecin des Hôpitaux.

Nous n'oublions jamais tout le reconfort moral apporté dans les moments les plus sombres.

Qu'il veuille accepter, avec l'hommage de nos sentiments respectueux, l'humble témoignage de notre profonde et inaltérable reconnaissance.

● Monsieur le professeur **R. FEDOU**

Professeur de Médecine Interne

Médecin des Hôpitaux.

Après nous avoir comblé par son attention et ses conseils, nous a honoré de son amitié.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre indéfectible attachement.

● Monsieur le professeur **M. DUFFAUT**

M.C.A. de Médecine Interne.

Médecin des Hôpitaux

Sa clairvoyance nous a permis de résoudre certains problèmes qui se présentaient à nous.

Honoré de sa présence dans notre Jury, nous lui exprimons notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur **E. TABET**

Professeur de clinique Dermatologie-Vénéréologie
de la Faculté Française de Médecine de Beyrouth.

Nous le remercions pour toute l'attention qu'il nous a montré durant nos études médicales, et espérons rester à la hauteur de la confiance, qu'il a placé en nous.

A Monsieur le Docteur **D. BALAS**

Assistant-Assistant des Hôpitaux.

— Service d'Embryologie. (P: J. Broussy)

— Laboratoire d'Embryologie fonctionnelle
service de Gastro-Enterologie. (P: A. Ribet).

L'intérêt qu'il n'a cessé de nous manifester est le fait de sa bonté naturelle. Honoré de son amitié, nous le remercions pour l'aide incalculable qu'il a fourni pour la réalisation de ce travail.

A Monsieur le Docteur **J. BAZEX**

Chef de Clinique Dermatologie-Vénéréologie.

Nous ayant grandement aidé à l'élaboration de ce travail, nous tenons à lui exprimer notre attâchement à son amitié.

A Tous Nos Maîtres de l'Université

Paul Sabatier de Toulouse.

A mon Ami Cheikh **Sabri GABEL**

Chevalier de l'Ordre National de Mérite des Cèdres

Vous nous avez fait profiter de vos conseils à nos moments difficiles. Qu'il nous soit permis de vous remercier pour votre aide morale et vous exprimer notre profond attâchement à votre amitié.

Nous associons dans nos remerciements toutes les personnes qui ont collaborées à la réalisation de ce travail et en particulier :

— Le Service de Dermatologie-Venereologie (Pr. Bazex) de l'Hôpital La Grave.

— Le Service d'Embryologie (Pr. Broussy) de la Faculté de Raugueil.

— Le Service de Cardiologie (Pr. Dardenne) de l'hôpital Purpan.

Nous tenons également à remercier la Mère Supérieure, les Médecins et le personnel de l'Hôpital Libanais pour l'enseignement et la confiance qu'ils ont placé en nous, notamment :

Monsieur le Professeur **P. EL KHAZEN**
Professeur de Clinique Médicale
de la Faculté Française de Médecine de Beyrouth

Monsieur le Professeur **M. FARAH**

Professeur de Clinique Chirurgicale de la Faculté Française
de Médecine de Beyrouth.
Fellow of the American College of Surgeons.
Membre de la Société Internationale de Chirurgie.

Monsieur le Docteur **M. ESTA.**

Cardiologue de l'Hôpital Libanais

Monsieur le Docteur **A. YAZBEK**

Lauréat de la Faculté Française de Médecine de Beyrouth
Fellow of Gastro-entérology.

Monsieur le Docteur **J. W. HAYEK**
Hematologue de l'Hôpital Libanais

1ère PARTIE

I. Introduction.

II. Rappel Biochimique.

III. Les Lipides du secteur Extra-cellulaire:

A. Les Formes de Transport Majeures.

B. Les Formes de Transport Mineures.

IV. Les Lipoprotéines.

V. Clinique de Xanthomes.

INTRODUCTION

Le rôle d'un excès ou d'une anomalie des lipides sanguins dans l'athérogénèse est aujourd'hui indiscutable. Si l'on considère avec **J.L. De Gennes** que les hyperlipidémies idiopathiques s'observent dans 4 à 5% de la population, on conviendra que leur détection est le premier geste à faire par qui se propose de traiter ou de prévenir l'athérome. Cette détection repose aujourd'hui sur la détermination quantitative de certains constituants lipidiques du serum sanguin et sur la caractérisation qualitative des lipoprotéines du serum sanguin.

Mais avant d'avancer plus loin dans cette étude, il s'avère nécessaire de donner quelques définitions ainsi qu'un rappel biochimique des divers fractions lipidiques et lipoprotéiniques.

Hypercholesterolémie :

Le taux normal du cholesterol sanguin ne peut être défini qu'arbitrairement, car il varie non seulement avec l'**âge** (ascension progressive jusqu'à 70 ans puis baisse) et le **sexe**, mais aussi avec l'**alimentation de base** (la richesse en graisses du régime entraîne une hausse de la cholesterolémie) l'**environnement** et les **méthodes de dosage.**

Si l'on se refère à la méthode statistique, non seulement des sujets normaux vont avoir un taux trop élevé, mais surtout des athérosclereux patents (artéritiques par exemple) ont un taux normal ou bas.

C'est pourquoi on peut admettre chez un adulte jeune 3 zones :

— Sûrement pathologique > 3 g/l
— Critique entre 2,80 à 3 g/l
— Vraisemblablement normale 2,80 g/l
— Zone de sécurité < 2,20 g/l

Hypertriglyceridemie :

On admet qu'il y a une hyperlipémie quand le taux des Triglycerides sanguins est supérieur à 1,60 g/l

Hyperlipidémie :

Ce terme est une notion globale correspondant à l'augmentation de plusieurs fractions de lipides circulants : Cholesterol et ses esters, triglycerides, phospholipides (ou acides gras non estérifiés).

Ici aussi le chiffre est variable avec l'âge, augmentant progressivement avec celui-ci jusqu'à 70 ans puis décroissant. Il évolue entre 5,45 et 7,10 g/l

On admet :

— Un chiffre pathologique si > 8 g/l
— Zone critique = 7,5 g l
— Zone de sécurité < 6 g/l

II — RAPPEL BIOCHIMIQUE

Les lipides sont constitués par des esters d'acides gras. Les A.G. se combinant avec un alcool qui en dehors des sterols (sterides) est le plus souvent le glycerol ou ses dérivés (glycerides, glycérophospholipides).

1 — LES ACIDES GRAS :

Sont formés par une chaine généralement linéaire, à nombre paire d'atomes de carbone, saturée ou non par des atomes d'hydrogène, la fonction acide étant portée par une extrêmité de la chaîne.

— **Les A.G. saturés** : de formule générale CnH2nO2, les plus fréquents dans l'organisme sont les acides palmitiques (C16) et stéariques (C18).

— **Les A.G. non saturés** : présence d'une ou plusieurs doubles liaisons éthéniques dont la place est importance à préciser :

Mono-insaturés ou monoethéniques : le type en est l'acide oléique (C18) qui représente près de 30% des A.G. alimentaires.

D'autre part, il existe en faible quantité des A.G. dont la chaîne carbonée est ramifiée ou cyclique ou comporte des fonctions alcools.

2 — LES GLYCERIDES :

Appelés mono, di, ou triglycerides selon que 1, 2 ou 3 A.G. estérifient les fonctions alcools du glycerol.

Les Triglycerides ou graisses neutres représentent 95% des lipides alimentaires.

3 — LES PHOSPHOLIPIDES.

Semblables à des glycerides, une fonction alcool du glycerol étant estérifiée par de l'acide phosphorique seul ou associé à des bases azotées. (Choline, sérine, ...).

4 — LE CHOLESTEROL

Origine de tous les stéroïdes (surrénaux, génitaux, vitaminiques...) circule dans le sérum, inséré dans les chylomicrons, puis dans les lipoprotéines, sous ses 2 formes :

— Cholesterol «libre» = 0,35 — 0,90 g/l

— Cholesterol estérifié (en 3) par des A.G. : environ 70 g/l du cholesteroal total.

5 — LES LIPOPROTEINES

Les Cenapses lipoprotéiques (**Machebœuf**) sont des associations moléculaires de lipides et de protéines permettant aux lipides circulants et intra-cellulaires (Triglycerides, phospholipides, cholesterol «libre» et cholestérides...) de se solubiliser dans le plasma extra et intra cellulaire. Les liaisons entre les lipides et protéines seraient à la fois ioniques (entre fonction polaires) et par forces de Van der Waals (entre fonctions apolaires hydrophobes).

Les lipoprotéines ne sont pas homogènes et peuvent être fractionnées par électrophorèse (sur papier ou sur gélose ou sur gel d'amidon) et par ultra centrifugation.

III. — LES LIPIDES DU SECTEUR EXTRA-CELLULAIRE.

Les lipides, substances insolubles dans l'eau, doivent être liés à des protéines pour être transportés dans le sang, donnant ainsi les lipoprotéines (L.P.).

— En termes quantitatifs, le cholesterol et les phospholipides représentent les 2/3 des lipides sanguins.

— En termes qualitatifs, il est deux formes de transport des graisses :

1. Les formes de transport majeures :

Elles sont représentées par les A.G. libres et par les **glycerides** dont le transit est rapide et leur metabolisme (Turn-over) extrêmement actif.

2. Les formes de transport mineures :

Représentées par le cholesterol et les phospholipides, formes dont le transport et le métabolisme sont beaucoup plus lents et réduits.

A. LES FORMES DE TRANSPORT MAJEURES.

1) **Les Acides Gras libres** (F.F.A. = Free Fat Acid).

A G. et sucres sont les constituants énergétiques de la cellule.

En dépit de leur contribution minime à la concentration lipidique du plasma (20 à 40 mg/100 ml), ils représentent la forme de transport moyenne des graisses.

Dans le plasma, les A.G. libres provenant du Tissu adipeux, forment un complexe soluble avec l'albumine. Ce complexe est scindé aux lieux d'utilisation tissulaire c.a.d. au niveau du foie du muscle et du cœur.

En période de jeûne 50 à 90% de l'énergie corporelle est fournie par les A.G. libres, 25 g. par heure peuvent être ainsi transportés dans le plasma.

Lorsque le débit des A.G. libres dépasse les capacités de combustion hépatique, ceux-ci sont transformés au niveau du foie en **glycérides.**

Ces glycérides, déversés dans la circulation sont à l'origine d'une **hyperlipémie endogène.**

2. Les glycérides :

2 types :

— Exogènes.

— Endogènes.

a) Les Glycérides Exogènes :

Ce sont les glycérides alimentaires. Ils représentent en moyenne 1 à 2 g. par kilo de poids corporel et par jour. Ils sont hydrolysés dans la lumière intestinale.

Ils s'intègrent alors dans les complexes lipoprotéiques appelés **chylomicrons.**

Ces chylomicrons suivent la grande voie lymphatique intestinale, le canal thoracique. Ils entrent alors dans le torrent sanguin.

Ces glycérides exogènes arrivés au niveau du capillaire, sont hydrolysés puis captés par le tissu adipeux, le foie, le cœur ou d'autres organes. Cette hydrolyse est sous la dépendance d'une lipoprotéine-lipase, laquelle peut-être activée par l'héparine.

L'épuration tissulaire des glycérides exogènes est une épuration rapide.

b) Les glycerides endogenes :

Dans le plasma des sujets qui jeûnent, le taux des glycérides est de 10 à 190 mg./100 ml. Les glycérides endogènes sont d'origine hépatique.

Ces particules diffèrent des chylomicrons, leur épuration est plus lente.

Les glycerides exogènes se situent au niveau des chylomicrons.

Les glycerides endogènes sont véhiculés par une Lipoproteine:

La **Lipoproteine pré Béta.**

B. LES FORMES DE TRANSPORT MINEURES

1. Le Cholesterol :

A l'opposé du mouvement des A.G. libres et des glycerides, les mouvements du cholesterol sont extrêmement lents.

Les méthodes radio isotopiques ont montrés que l'organisme renfermait environ 13 à 15 g. de cholesterol échangeable se répartissant dans les différents secteurs de l'économie de la façon suivante :

Plasma	:	5-6 g
Globules Rouges	:	3-4 g
Foie	:	3-5 g

Origine :

Les besoins des divers organes en cholesterol sont inconnus. Néanmoins, la plupart des tissus sont capables de synthétiser le cholesterol. D'ailleurs, la majeure partie du cholesterol est synthétisée par l'organisme surtout dans le foie et aussi les surrénales. Le «Turn-over» moyen du cholesterol est de 1 g/24 h.

Destinée :

Aux 500 g fournis par l'alimentation, il faut ajouter 1 g cédé par la réabsorption intestinale. Le cholesterol absorbé au niveau de l'intestin suit le destin des chylomicrons. Il arrive au foie où,

comme le cholesterol endogène, il est transféré aux divers formes de transport : les lipoproteines Alpha et B.

On peut dire que dans le plasma, le cholesterol est un constituant intrinsèque de la L.P., véhicule de transport des autres lipides.

2. Les Phospholipides :

Sont représentés par la phosphatidyl choline, la sphyngomyéline. Leur «Turn-over» est lent, leur rôle, encore aujourd'hui, mal défini.

3. Les Caroténoïdes et les Vitamines Liposolubles.

Les pigments caroténoïdes sont transformés en Vitamin A au niveau de l'intestin. Celle-ci est véhiculée par les chylomicrons puis par les L.P. pré Beta.

Les Vitamines E, K et D sont elles aussi véhiculées par les chylomicrons puis par les L.P. pré Beta.

En résumé, les lipides circulants, inclus dans les L.P. se répartissent selon le Tableau 1.

TABLEAU No. 1

Les lipides circulants inclus dans les lipoproteines

Cholesterol 1,5 - 2,6 g/l.	glycerides 0,2 - 2 g/l.	Phospholipides 1,5g - 2,5 g/l.
Esterifié $\frac{\text{Cholesterol Estérifié}}{\text{Cholesterol total}} =$ 0,65 à 0,75	Acide oleique 50%	Lécithines vraies 1,2 - 2 g/l
	Acide palmitique 32%	Sphingomyèline = 0,1 à 0,3 g/l.
« Libre » 0,35 - 90 g/l.	Aeide linolcique 03%	Lysocithines = 0,1 - 0,2 g/l.
	Autres. A. G.	Cephalines = 0 - 0,2 g/l.

IV. LES LIPOPROTEINES.

Nous le rappelons, aucun des lipides plasmatiques n'est suffisamment soluble pour circuler librement en solution. Les lipides sont donc associés à des protéines avec lesquelles ils réalisent des macromolécules que l'on nomme : **Lipoprotéines.** (L.P.).

Le perfectionnement des techniques de séparation des lipides sériques permet d'envisager un diagnostic biologique.

— **L'électrophorèse** (dont Lees et Hatch ont perfectionné la Technique en 1963).

— **L'Ultra centrifugation** qui permet de caractériser les L.P. en fonction de leur densité et de leur cœfficient de flottation (exprimé en unité de Svedberg de flottation : Sf) permettent d'isoler 4 types de L.P. dont la densité décroit avec leur teneur en lipides:

- Les L.P. de densité élevée ou Alpha L.P.
- Les L.P. de basse densité ou Beta L. P.
- Les L.P. de très basse densité ou pré B.L.P. (constituées par les Triglycerides d'origine endogène).
- Les chylomicrons (d'origine exogène et constitués par des Triglycerides).

Ces L.P. ne se distinguent des chylomicrons que par un plus petit diamètre moléculaire. On peut néanmoins les séparer par deux centrifugations.

Une première centrifugation à 20.000 t/min pendant 20 min. rassemble en un bloc compact au sommet du tube de centrifugation les chylomicrons. Une deuxième centrifugation à 30.000 t/min permet de faire flotter les pré B L.P.

— L'A.**L.P.** a une densité qui va de 1,063 à 1,210.

Elle n'est pas précipitable par l'heparine. Lorsqu'un plasma est ainsi traité, elle reste dans le surnageant. Le caractère antigénique de la protéine permet de la caractériser immunologiquement. L'A.L.P. est constituée de protéines, de phospholipides et de cholesterol.

— **La B.L.P.** a une densité qui va de 1,006 à 1,063.

C'est le transporteur majeur du cholesterol. Comme l'A.**L.P.**, elle est antigénique, et on peut la caractériser à l'aide d'immunssérums.

— **La Pré-B.L.P.** a une densité qui va de 0,93 à 1,006.

Ce large spectre dépend des proportions relatives de lipides et de proteines. Le rôle majeur de cette lipoprotéine est d'assurer le transport des glycerides endogènes.

La partie protéique de la L.P. pré B (15% de la L.P.) est formée d'A. et de B.L P. Il y a un balancement entre la concentration en **pré B.L.P.** d'une part et en A. et **B.L.P.** d'autre part, que l'on peut extérioriser par des modifications de régime.

— ***Les Chylomicrons :***

Ce sont des particules de très faible densité. Elles mesurent de 0,1 à 5 u. En éléctrophorèse, ces chylomicrons ne migrent pas, restent au niveau du réservoir de départ.

Le contenu protéique de ces particules est extrêmement faible : 0,5 à 0,25%. Ces protéines délipidées ne sont autres que les protéines des L.P. A. et B.

Les chylomicrons comportent, outre les protéines, des Triglycerides, du cholesterol, et des Phospholipides.

En résumé :

— L'A L.P. : transporte le cholesterol et les phospholipides.
— La B.L.P. transporte le cholesterol.
— La pré B.L.P. transporte les glycérides endogènes.
— Les chylomicrons transportent les glycerides exogènes

(Tableau 2).

TABLEAU No. 2

Ultra Centrifugation		Taille	Teneur en		Densité	Concentration Plasmatique	Rôle
Fractionnée	Analytique Unité de Svedberg de flottation (sf)		Proteines	Lipides			
Chylomicrons	10. 000 sf | V 400 sf	Particules Volumineuses > 400 A· Presentes dans la période post. prandiale Disparition accéléreé par héparine, heparinoïdes	1%	99%	0,96	0 0	Transportent les Triglycérides de l'intestion au foie
Lipoproteines de basses densité Pré B.L.P.	400 sf | V 20 sf	Macromolécules PM = 1 - 2 Millions Spheriques, de grandes dimensions (200A·)	12%	88%	1,006 1,019	50 100 70	Remis en Circulation par L·P. légères
Beta lourdes	20 sf | V 0		20%	80%	1,063	350	Transportent le Cholesterol libre
L.P. dehaute densité A.L.P.		Molécules fusiformes PM = 200.000 (100A·)	52%	48 %	1,21	350	Transportent le Cholesterol esterifié
Acides Gras Libres						0,2 à 0,8 Meq/l	

ETUDE CLINIQUE DES XANTHOMES

Les Xanthomes se présentent sous l'aspect de néoformations jaunâtres constituées, presque exclusivement par des cellules dites xanthomateuses, c.a.d. des cellules histiocytaires dont le protoplasma et bourré de granulations très riches en cholestérol libre et esters du cholestérol, pauvres en phospholipides et pratiquement dépourvues de triglycerides. Ils se présentent sous quatre aspects cliniques :

Xanthomes Eruptifs : Ils apparaissent brutalement comme une éruption faite d'éléments de petites dimensions, variant de la taille d'une tête d'épingle à celle d'une tête d'allumette, souvent à peine visibles. Ils peuvent disparaître au bout d'un mois ou de quelques semaines sans laisser de cicatrices.

Xanthomes plans : lIs se développent brutalement, de dimensions variables, ils se présentent en plaques, de quelques millimètres de diamètre, comme le xanthome des paupières appelés xanthelasmas, ou de quelques centimètres de diamètre lorsqu'ils surviennent sur le tronc, les membres et la face. Ils ne disparaissent pratiquement jamais (sauf parfois chez l'enfant).

Xanthomes Tubéreux : Ils apparaissent lentement, forment des Tumeurs hémisphériques de quelques millimètres à 12 centimètres de diamètre. Ils siègent surtout sur les zones d'extension des membres, et ne disparaissent jamais.

Xanthomes des Tendons : Ils ne surviennent que chez des malades présentant des Xanthomes tubéreux. Ils se présentent comme des nodules ronds ou ovalaires de consistance dure, souvent adhérents à la peau qui les recouvre. Leurs sièges de prédilection sont les tendons d'Achille, les tendons extenseurs des doigts et des orteils, les tendons des rotules ou des triceps.

Sur le Plan Anatomo-Pathologique, il existe une différence entre les Xanthomes éruptifs et les autres types de Xanthomes. Dans ces derniers les granulations lipidiques existent seulement dans les cellules. Dans les Xanthomes éruptifs, les granulations lipidiques apparaissent aussi entre les cellules, surtout autour des capillaires.

2ème PARTIE

Classification des Hyperlipémies.

I. Les Divers Types :
Définition, Physiopathologie, Clinique, Biologie, Diagnostic, Evolution.

II. Synthèse :

— Tableau comparatif.

— Evaluation des risques pathologiques.

CLASSIFICATION DES HYPERLIPEMIES.

Les hyperlipémies sont actuellement en plein démembrement. Les classifications des hyperlipidémies qui ont été successivement proposées font appel aux données de l'ultra centrifugation, des dosages chimiques et de l'électrophorèse.

La classification de Frederickson est généralement admise par tous les auteurs et même ceux qui la contestent, sont obligés de s'y référer. Elle distingue, comme on sait 5 types.

1) Hyperlipémie du Tpe I :

Définition : C'est une hyperlipémie post prandiale exogène induite par les graisses.

C'est une **Hyperchylomicronémie.**

Il semblerait que le défaut fondamental soit une diminution de l'épuration des graisses absorbées.

Caractères cliniques :

La maladie est le plus souvent primitive, familiale, apparaissant dans l'enfance et se traduisant par :

- Des Xanthomes cutanés éruptifs, apparaissant lorsque l'hyperlipidémie dépasse un certain taux, variable pour chaque malade.
- Des manifestations douloureuses abdominales d'origine essentiellement pancréatique, ou parfois de mécanisme mal précisé, sont susceptibles de survenir, mais sont d'un pronostic benin.
- une lipémie retinienne.

● Une Hepato-Splenomégalie.

Caractères Biologiques :

— Le sérum a un aspect lactescent.

— Cholesterol : normal ou légèrement augmenté.

— Triglycérides : très élevés pouvant atteindre 50 g/l et plus.

— Chylomicrons, dont la charge est constituée par des glycérides exogènes sont **massivement augmentés.**

— La L.P. pré B : normale ou légèrement augmentée.

— La L.P. Alpha et B. : normales ou diminuées.

— Activité de la lipoprotéine lipase après Héparine diminuée.

Le Diagnostic se fait sur :

— L'identification du processus lipoprotéique.

— L'affirmation que l'hypertriglyceridémie survient après un repas gras.

— La mesure de l'activité lipoprotéinique postheparinique basse.

Cette maladie se transmet sur un mode autosomique récessif; il réclame un état homozygote donc une hérédité biparentale pour se déclarer dans son aspect majeur — cela dès les 10 premières années de la vie — soit par une Xanthomatose éruptive, soit par des crises douloureuses abdominales au sein desquelles se situent des accès authentiques de pancréatite, soit par l'existence d'un gros foie de stéatose et souvent une splénomégalie du même type.

Evolution

On estime aujourd'hui que les hyperglycéridemies n'ont aucun rôle dans l'atherome.

Cette affection est radicalement transformée par un régime sans graisse. Le traitement médicamentaux est peu efficace. Outre l'amélioration clinique, ou la quasi disparition des chylomicrons, on note une élévation parallèle des alpha, beta. et pré béta L.P.

II. Hyperlipémie du Type II :

1) **Définition : Hypercholesterolémie familiale essentielle.**

Elle se transmet selon un mode antosomique dominant. On retrouve dans les formes hétérozygotes habituelles au moins un ascendant porteur de la tare.

C'est une **hyper B-lipoprotéinémie.**

2) **Etiologie :**

Cette maladie peut être secondaire à :

— Une hypothyroïdie.
— Un syndrome cholostatique.
— Un syndrome nephrotique.

Il est exceptionnel de la rencontrer au cours des dysglobulinémies et de certaines hypercalcémies.

3) Physiopathologie

Dans la classification de la «World Health Organisation (WHO)», l'hypr B. lipoprotéine isolée est appelée type II a H.L.P.. Quant elle est associée à une Hyperglycéridémie, due à une augmentation de la concentration de pré-B. ou «very low density lipoprotéine (VLDL)» cette forme d'hyperlipoprotéine s'appelle type IIb H.L.P.

En d'autres termes, une hyper B.L.P. implique que l'augmentation de la LDL (Low density lipoprotéine) dans le plasma est dûe soit à une production excessive de LDL soit à une anomalie de catabolisme ou d'extraction plasmatique de ces lipoprotéines.

Les mécanismes régulateurs de la synthèse du cholesterol, son extraction plasmatique et sa conversion en acide biliaire qui est la forme principale d'élimination du cholesterol, sont les facteurs qui déterminent la concentration de la LDL.

La forme hyper B.L.P. «Pure» est probablement due à l'alteration de ces systèmes régulateurs et semble être sensible au régime alimentaire réduisant l'apport en stérol et en acides gras saturés ou bien à l'administration d'acides biliaires.

Une des sources majeures de la LDL plasmatique est le catabolisme des «VLDL» qui sont le principal transporteur des glycerides endogènes. Un changement dans les turn-over des VLDL amène une Hyper B.L.P. et une hyperglyceridemie.

Quand le métabolisme du VLDL est instable, la concentration en VLDL et LDL peut varier considérablement sur des périodes très rapprochées. Quand cela arrive, la forme des lipides peut virer entre le type II a et le type II b d'hyperlipoprotéine, ou simple hyperglyceridemie endogène.

L'Hyper B.L.P. est habituellement absente quand les triglycerides sont $>$ 400. En présence d'une moindre concentration en glyceride, il existe une règle qui permet d'évaluer la concentration en LDL en fonction du Cholesterol contenu dans ses lipoproteines :

$$Cldl = C - (TG/5 + 45).$$

où : C = Cholesterol plasmatique.
TG = Concentration en Triglyceride plasmatique.
45 = Chiffre moyen de cholesterol des LDL.

Une Cldl > 170 peut être considérée comme une hyper BLP.

L'hypercholesterolemie familiale de l'enfant = à C LDL 165 mg. g/l correspond à une cholesterol plasmatique entre 220-240.

Les deux types IIa et IIb se rencontrent chez l'adulte alors que chez l'enfant, l'hyperglycéridémie, est plus fréquente, mais reste moins sévère et moins xanthomateuse que l'hypercholesterolémie familiale.

Aucun de ces syndromes ne peut être considéré comme une simple mutation génétique mais il semble qu'il existe probablement des formes polygéniques d'hyper B.L.P.

En l'absence de résultats biochimiques spécifiques, il est nécessaire d'entreprendre une investigation familiale à la recherche du phénotype.

4 — Signes Cliniques :

La forme du type II réalisant la **Xanthomatose Hyper cholesterolémique familiale** peut rester asymptomatique. Dans un certain nombre de cas, le cholesterol peut se déposer formant des Xanthomes qui sont tendineux ou cutanés. Les Xanthomes plans, tubéreux des tendons se trouvent en nombre et volume variables. Les premières manifestations peuvent survenir très tôt dans l'enfance, ou plus tardivement, mais jamais après la quarantaine.

Ce qui fait la gravité de cette Xanthomatose, c'est l'apparition de lésions cardio-vasculaires, désignées sous le titre de Xanthomatose cardio-vasculaire. Ce sont en réalité des manifestations athéromateuses, mais qui apparaissent plus précocement et qui évoluent plus rapidement que l'athérome banal. Les valvules atteintes le plus fréquemment sont les valvules mitrales et aortiques : cette atteinte se traduit par des signes soit d'insuffisance, soit de rétrécissement. Le pronostic de ces cardiopathies est des plus sombres, les phénomènes d'insuffisances cardiaque surviennent beaucoup plus rapidement qu'au cours des lésions athéromateuses banales. Les artères coronaires sont un des sièges de prédilection de ces dépôts lipidiques : l'apparition d'une coronarite avant la quarantaine doit toujours faire rechercher l'hypercholesterolémie. Les artères périphériques sont atteintes avec une fréquence moindre.

D'autre part, le taux d'hypercholesterolémie ne peut pas servir de base pour prévoir le pronostic de la maladie. C'est surtout la date **d'apparition** de l'hypercholesterolémie qui permet de juger de la gravité de la Xanthomatose : lorsqu'elle débute dans les pre-

mières années de la vie, le pronostic est très grave et la mort survient le plus souvent avant la vingtième année. Si l'hypercholesterolémie ne se développe que chez l'adulte l'évolution est beaucoup plus longue et la survie prolongée.

5) Caractère Biologiques

— Sérum clair.

— Cholesterol augmenté.

— B-lipoprotéine élevée, associée ou non à une Hyper pré. B.L.P. réalisant la «Broad Band».

— L'épuration des chylomicrons est normale.

— P.H.L.A. : normale.

— Tolérance aux hydrates de carbone : normale.

6) Evolution :

La maladie répond faiblement aux traitements qui font baisser l'hyper triglyceridemie. L'évolution est dominée par le risque des complications liées à l'atherosclerose.

III. HYPERLIPEMIE TYPE III

C'est une hyperlipémie «mixte» associant une hypercholesterolemie et une hyper triglyceridemie.

Cette affection peut être retrouvée dans la parenté; il s'agit en général d'une tare récessive.

1) Clinique :

— Xanthomatose, tendineuse et cutanée. Il est possible d'observer des Xanthomes tubéreux, éruptifs et tubéro-éruptifs.

— On voit aussi dans cette variété des Xanthomes Palmaires, dépôts lipidiques jaune chamois au niveau de la paume des mains et au bout des doigts, à la face d'extension des membres, parfois aux fesses. Fait important, les lésions peuvent se modifier dans le temps.

— Hépato-splénomégalie.

— Surcharge vasculaire diffuse : Atherosclerose coronaire et périphérique fréquente.

— Accidents abdominaux aigues, bénins simulant un accident aigu chirurgical, en rapport presque toujours avec une pancréatite aigue.

2) Biologie :

- Sérum lactescent ou opalescent.

- Cholesterol et triglycerides augmentés mais les taux sont variables. Ils peuvent s'abaisser sous l'influence d'un régime

hypocalorique, excluant les graisses saturées pauvre en cholesterol.

— Les B-lipoprotéines de faible densité sont élargies et augmentées couvrant également la zone pré-B.

— La Tolerance aux hydrates de carbone est perturbée.

3) Evolution :

La maladie réagit bien à la restriction diététique (Hypocalorique pauvre en cholestérol, et riche en graisses polyinsaturées).

VI. HYPERLIPEMIE DU TYPE IV.

Hyperlipémie endogène, d'origine hépatique induite par les hydrates de carbone.

C'est une hyper pré B-lipoprotéinémie familiale.

Les caractères sont opposés à ceux du Type I (induite par les graisses).

1) Clinique :

Les sujets atteints sont adultes et obèses. Les xanthomes sont de types éruptif, plans ou tubéreux.L'hyper uricémie, accompagnée parfois de crises de goutte, y est très souvent associée. Le pronostic est sombre car une atherosclerose, localisée de préférence aux coronaires, survient précocement.

- La lipémie rétinienne est de règle.
- L'hepato-splenomégalie est inconstante.

Un régime pauvre en graisses et riche en hydrates de carbone aggrave l'hyperlipoprotéinémie, à l'opposé un régime pauvre en hydrates de carbone le fait chuter.

Seuls les régimes pauvres en glucides amènent une amélioration, mais il est nécessaire de supprimer aussi les lipides, surtout le cholesterol et les acides gras saturés ainsi que les alcools. Le régime doit comporter 15% de protéines, 40% de graisses et 45% d'hydrates de carbone.

Il a été conseillé le glucagon (1 g./j. per os) et l'acide nicotinique (1 à 2 g. par jour per os), le chlofibrate d'Al.

Le repos à lui seul améliore souvent les malades en faisant chuter le taux des pré-B.L.P.

2) Biologie

— Hyperglyceridémie majeure.
— Hypercholesterolemie modérée.
— Sérum opalescent ou lactescent.
— Augmentation massive des L.P. pré B.

— Les X et B lipoprotéines sont fonction du degré d'hyperlipémie, habituellement basses.

— Chylomicrons quasi absents.

— La courbe de Tolérance aux hydrates de Carbone est anormale,

— Présence d'une hyperuricémie.

3) Physiopathologie :

Deux défauts peuvent être évoqués : une libération des glycerides en excès, un défaut de captation tissulaire des glycérides:

— La Libération des glycérides fait intervenir le foie, les Acides Gras arrivant en excès au niveau de cet organe (cétose diabétique par exemple). Une surcharge de l'organisme en sucre peut induire une telle hyperglycéridémie.

— La diminution de la captation tissulaire des glycérides serait une autre possibilité. Mais on n'a jamais retrouvé une diminution de l'activité de la lipoprotéine-lipase. On ne sait pas non plus s'il y a une anomalie métabolique au niveau du tissu adipeux, ou bien encore une diminution de l'activité insulinique.

4) Etiologie :

On peut observer ce type d'hyperlipémie dans des conditions diverses :

— Au cours du diabète, insulino-dépendant non contrôlé.

— Au cours d'une pancréatite.

— On peut aussi l'observer au cours de l'alcoolisme (le mécanisme en est inconnu).

De telles Hyperglycéridémies ont été rapportées dans les glycogénoses, les hypercalcémies, les hypothyroïdies, les syndromes néphrotiques, les dysglobulinémies.

Un fait doit être souligné : les femmes qui prennent des progestatifs seuls ou associés aux œstrogènes peuvent développer une telle hyperlipidémie.

Très souvent, on ne retrouuve aucune cause; l'hyperlipémie est dite primitive, familiale.

5) Evolution :

Le régime hypoglucidique et hypocalorique apporte une diminution spectaculaire des Triglycerides.

V — HYPERLIPEMIE DU TYPE V.

A la fois endogène et exogène, induite par un régime hypercalorique, elle associe un trouble du type I à un trouble du type IV.

Cette affection peut être secondaire à une pancréatite, une intoxication alcoolique, un diabète non contrôlé.

Dans ce dernier cas l'insuline peut amener une amélioration.

La maladie est généralement primitive, familiale et apparait chez les adultes jeunes.

Ces derniers sont volontiers obèses et présentent des manifestations caractéristiques des hyperglycéridémies.

— Xanthomes éruptifs.
— Hépato-Splénomégalie.
— Douleurs abdominales récidivantes.
— Lipémie rétinienne.

Il n'y a habituelement pas d'athéromie.

L'hyperuricémie est fréquente, la tolérance aux hydrates de carbone est perturbée.

Biologie :

— Sérum opalescent ou lactescent.
— Chylomicrons et pré B. lipoprotéines très augmentées.

Si le plasma est mis au frigidaire pendant une nuit la couche supérieure se dépose, crémeuse, tandis que la partie inférieure demeure lactescente.

— Les glycerides sont très augmentés.
— Le cholesterol ne l'est que modérément.

Nous venons ainsi de détailler les 5 types d'hyperlipémie d'après la classification de **Frederickson.** Il nous faut maintenant donner un aperçu des autres types de classification comme celle de **J. Loeper** et de **J.L. De Gennes.**

— **J. Loeper** adopte la classification de **Frederickson** mais il la complète en décrivant une forme nouvelle, variante du type III, non pas tant d'après des données cliniques, car le cholesterol et les triglycérides sont à peine augmentés, que sur les particularités électrophorétiques, démontrant l'existence dans le groupe des B-lipoprotéines de deux bandes distinctes : l'une faite de B.L.P. légères qui tiennent du type II, l'autre de B.L.P. très légères ou pré-B, qui tiennent du type IV. Ce sont ces pré-B. qui constituent l'anomalie majeure. Cette forme semble avoir un topisme vasculaire marqué et confère au type II + IV un haut potentiel atherogène que **J. Loeper** évalue à 70% et qui se manifeste avec une grande fréquence après 40 ans.

L'anomalie est plus qualitative que quantitative. Elle figure pour 1/10 de l'ensemble des hyper lipidémies, et est héréditaire. Ce Type II + IV correspond à la forme II b décrite par **Frédérickson** et adoptée officiellement par la WHO (World Health Organization), et sur le plan electrophéritique, se traduit par la «Board Band» déjà décrite.

— **J.L. De Gennes** reste fidèle à la classification basée sur des critères cliniques et chimiques qu'il a proposé en 1965. Elle est plus simple et plus souple que celle de ***Frederickson*** à laquelle il reproche de prendre comme éléments de discrimination des anomalies du transport sanguin des lipides qui peuvent n'être que temporaires.

D'après **J.L. De Gennes,** la conception du transport des lipides plasmatiques en concentration normale ou excessive sous forme de lipoprotéines a présenté un acquit incontestable depuis la première découverte des lipoprotions par **Machebœuf** et leur dissection analytique chez l'homme par **Gofman** et son équipe grâce à l'ultra centrifugation analytique. Le grand mérite de la Rhéoélectrophorèse sur papier de **Lees et Hatch** (sensibilisée par addition de serum albumine humaine ou bovine au Tampon) est d'avoir grandement facilité l'approche et la discrimination pratique des principales lipoprotéines plasmatiques et aussi la localisation des surcharges lipidiques circulantes exploitée dans la classification de Frederickson.

Mais selon **J.L. De Gennes,** les cinq types de cette classification sont soit trop restrictifs, déniant indûment d'autres aspects électrophorétiques qui pourtant existent, soit trop discriminatifs, dressant d'artificiels ou inutils cloisonnements entre certains types.

D'autre part, l'absence dans cette classification de toute information quantitative la prive à l'avance de toute capacité de reconnaître d'éventuelles graduations de l'anomalie métabolique considérée.

La classification de **De Gennes** par rapport à celle de **Frederickson** est rapportée au Tableau 3.

Critères d'electrophorèse de Lees & Hatch	Critères de formules Chimiques de J. L. De Gennes	Serum à Jeun
Type II	**A. Hypercholesterolemies Essentielles** (H. C. E.) critères adoptés : $\frac{CT}{TG} \uparrow > 2,5$ 1. Forme Hyper Majeure : Xanthomatose cutanéo - tendineuse monstrueuse CT = 7 à 12 g/l 2. Forme Majeure : Xanthomatose tendineuse hypercholesterolémique familiale (X. T. C. F.) CT = 3,5 à 7 g/l 3. Forme mineure · d'expression permanente purement biologique & occasionnellement cardio - Vx (H. C. E.) CT = 2,6 à 4 g/l	Clair
Type I (ou V) Type IV (ou V)	**B. Hyperglyceridemies Majeures** critères adoptés : $\frac{TG}{CT} \uparrow > 2,5$ 1. Hyperchylomicronemies Exogènes Lipido - dépendantes. (PHLA) ↓ 2. Hyperlipomicronémies Exogènes - glucido - dépendantes - Alcoolo - dépendantes Phlétoro - dépendantes (Surcharge adipeuse ou calorique globale)	Lactescent
Type III ou II + IV	**C. Hyperlipidemies Mixtes** critères adoptés : CT & TG ↑ ou $\frac{TG}{CT} < 2,5$ 1. Formes Majeures : avec ou sans xanthomatose tubéreuse pure (ou syndrome des plis palmaires de Frederickson) 2. Formes Mineures : d'expression permanente purement biologique & occasionnellement cardio - Vasculaire	Opalescent

TABLEAU 3 : Montrant la classification de J. L. De Gennes par rapport à celle de Frederickson

Ainsi, **J.L. De Gennes,** considère qu'il est «illusoire à plus d'un titre» d'établir une discrimination entre le Type IV et le Type III ou sa variante II + IV et il appelle cette forme d'hyperlipémie une Hyperglycéridémie majeure endogène. Il constate en outre que cette hyperglycéridémie qui est faite de lipomicrons, c.à.d. de lipoprotéines très légères ***«n'est pas très atherogène»*** puisque les complications cardio-vasculaires, d'ailleurs non mortelles, n'affectent que 21% de ses patients. Les facteurs adjuvants de risque que sont l'hypertension artérielle, le diabète, la pléthore lui semblent plus nocifs pour la paroi artérielle que la pré-B.

Sa position en matière d'atherogénèse s'oppose donc à celle de J. Loeper, encore que les deux thèses ne lui paraissent pas catégoriquement inconciliables. Mais sur le plan pratique, ils sont d'accord sur le risque athérogène des différentes hyperlipidémies qu'on peut chiffrer comme suit :

— 69% dans l'Hypercholesterolémie essentielle Type II.

— 70% dans l'hyperlipidémie mixte, Type III.

— 21% dans l'hyperglyceridémie endogène, Type IV.

— 0% dans l'hyperglycéridémie exogène, Type I.

Le pourcentage élevé trouvé par **J. Loeper** dans la variante II + IV du Type III n'est pas en opposition avec l'appréciation globale donnée par **J.L. De Gennes** à propos de l'hyperlipidémie mixte.

Par conséquent, en matière d'athérogénèse :

— Les uns donnent la prévalence aux propositions respectives des fractions lipoprotéiniques du sang.

— Les autres ne trouvant pas de constatation constante entre l'excès des différents lipides et la présence ou le degré des lésions artérielles, considérant surtout le volume, la densité, la morphologie des particules de lipoprotéines.

3ème PARTIE

Etude de 3 cas personnels d'H.L.

I. Etude Clinique de 3 cas d'hyperlipemie.

II. Etude Histopathologique :

A — Material et Méthodes :

— Etude histologique courante.

— Etude histochimique.

— Etude ultra-structurale :

- Méthode courante de double fixation à la glutéraldehyde-Tetroxyde d'osmium.

- Méthode de préparation rapide des prélèvements biopsiques pour le M.E. en 1h45'.

B — Résultats :

I — Techniques histologiques courantes.

II — Histochimie.

III — Microscopie Electronique.

C — Discussion.

I. ETUDE CLINIQUE

@ @

Malade I : (B...)

Age de 45 ans obèse hospitalisé en 1970 pour douleurs abdominales pseudo-chirurgicales. A l'examen clinique : Arterite des M.I. + xanthomes Tendineux et tubéreux. La biopsie cutanée confirme le diagnostic clinique.

Le Bilan biologique montre :

Lipides totaux : 20 g/l.
Triglycerides : 13 g/l.
Cholesterol : 3 g/l.

L'électrophorèse des lipides montre :

Chylomicrons : 2 %.
pré B — lipoproteines 76%.
— **B** — lipoproteines : 16%.
Alpha — lipoproteines : 6%.

Un régime hypoglucidique ainsi qu'un traitement par le chlofibrate d'AL. fut institué et le bilan effectué deux mois plus tard montra une nette amélioration des chiffres pathologiques.

En 1973, nous avons effectué une biopsie cutanée en deux endroits distincts chez ce malade. L'une à cheval sur une lésion xanthomateuse et l'autre en un endroit sain. Le bilan biologique comportait :

— Lipides Totaux : 12 g/l
— Triglycerides : 7 g/l
— Cholesterol : 2,60 g/l
— Protides Totaux : 76 g/l

L'électrophorèse des protides :

— Albumine : 55%
— Globulines :

Alpha 1	= 1%
Alpha 2	= 16%
Beta	= 13%
Gamma	= 12%

L'électrophorèse des lipides :

Chylomicrons	= 31%
pré-B lipoprotéines	= 69%
B lipoprotéines	= 20%
Alpha — lipoproteines	= 7,7%

Malade II. (... Innocencia).

Age de 45 ans. Conducteur d'enjens.

Antécédents :

1966 : Phlébite du M.I.G. + réaction pleurale bilatérale d'étiologie indéterminée.

1970 : Phlébite du M.I.D.

Ischémie aiguë du M.S. Gauche (2 jours après la phlébite) nécessitant une hospitalisation en service de chirurgie : Désobstruction de l'artère humérale parcatheter de Fogarty.

Bilan effectué pour la recherche d'une étiologie de ces multiples thromboses veineuses et artérielles (Bilan viral, maladie de système, néoplasique), resta négatif.

Cependant on note :

— Une Hyperlipidémie à 10 g. puis 16 g.
— Thromboelastogramme : Hypercoagulabilité.

Le Diagnostic d'une Hyperlipémie fut porté :

— Serum lactescent.
— Electrophorèse des lipides :

Alpha	= 16%
pré-Beta	= 33%
Beta	= 51%
R	= 5,2%

— Test de Burnstein (+).

Traitement : Héparine 400 mg/j.

Le 20-1-1972 : Hospitalisé pour douleurs épigastriques avec un ictère cutanéo-muqueux.

Le malade se plaignait depuis 15 jours d'une douleur abdominale haute avec prédominance épigastrique à Type de Torsion. C'était une douleur permanente avec paroxysme.

— Ictère cutanéo — muqueux + selles décolorées.

Le Bilan effectué avant l'hospitalisation comportait :

- F.N.S. : normale.
- V.S. : 11-30
- Urines : présence de sels et pigments biliaires.
- TGO : 30 U.I.
- Amylasémie : 10.500 U.I.

Après l'hospitalisation :

Examen clinique

Rien en dehors de l'ictère.
TA : 13/8,5.
Pls : 80/min.
ECG : à la limite de la normale.
Radio : Cholecystographie : Lithiase vésiculaire.

Traitement : Totapen, Solnicol, Tubage duodenal.

Malade III. Mlle A... Rosette.

Agée de 34 ans. Obèse.

Dans ses antécédents on note :

— Débilité mentale.
— Maladie de Darier.
— Acrokeratose dermique de Hopf. (1962).
— Diabète (1969) traité par Insuline.

Le 22-9-70 : Eruption de petits éléments situés au niveau du coude : Xanthomes.

La biopsie a confirmé le diagnostic clinique.

Un Bilan Biologique a été effectué et qui a montré :

Lipidogramme :

Triglycerides	62 g/l
Lipides Totaux	72 g/l
Cholesterol	7 g/l
Chylomicrons	1,5 %

B-lipoproteines	12,2 %
pré B-lipoproteines	80 %
Alpha-lipoproteines	6%

Ainsi la dyslipémie correspond à une hypertriglyceridemie. de Type IV.

Traitement par :

— Atherolip (2 comp. à midi et 2 comp. le soir).

— Régime Hypoglucidique : 2500 calories

[150 g d'hydrate de carbone (amidon essentiellement à l'exclusion du saccharose et du fructose),
130 gr. de graisses
125 gr. de proteines].

Le 6.11.70 : Un nouveau bilan a montré une baisse nette des chiffres avec notamment :

Protides Totaux	26 g/l
Albumine	58%
Globulines	
Alpha 1	2%
Alpha 2	15%
Beta	14%
Gamma	11%
Cholesterol Total	3,25 g/l
Lipides Totaux	20 g/l
Triglycerides	13 g/l

Nous avons pratiqué, la biopsie cutanée en 1973 et la malade présentait un lipidogramme identique à celui de 1970.

Par ailleurs, le Bilan Cardio-VX n'a objectivité aucune anomalie :

— Cœur à l'auscultation normal.

— ECG : bas voltage (lié à l'obesite) sans signe d'insuffisance coronarienne.

— Radioscopie : normale.

— TA 12/7.

— Pouls artériels perçus.

II. ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE

A. *MATERIEL ET METHODES.*

Les biopsies cutanées ont été prélevées soit au niveau de la face antérieure de la cuisse, soit au niveau de la face externe du bras, comprenant une surface d'environ 1 cm2 de peau saine dans deux cas et dans le troisième cas un deuxième prélèvement comprenant une éruption xanthomateuse.

A Titre comparatif, un prélèvement a été fait chez un sujet témoin, cliniquement et biologiquement non atteint d'une dyslipemie.

Les pièces ainsi prélevées sont traitées en technique histologique courante, histochimique et Ultra-Structurale.

(1) ETUDE HISTOLOGIQUE COURANTE.

Les pièces biopsiques ont été fixées :

— Soit par le liquide de Bouin.

— Soit par le liquide de Suza.

Le liquide de Suza, introduit par Heidenhain (1916) est fait de : Sublimé 4,5 g; Nacl 0,5 g; eau distillé. 80 cc; Acide Trichloracétique 2 g; Acide Acétique 4 cc. formol 20 cc. La Durée de fixation est de 12h.

Les pièces ont été deshydratées dans des bains croissants d'alcool, de l'alcool 70° à l'alcool absolu, puis éclaircies dans le xylène, imprégnées et incluses dans la paraffine.

Des coupes (4 u d'épaisseur) ont été obtenues sur un microtome à glissière.

Nous avons réalisé deux types de coloration trichromiques :

(a) L'hémalun — Eosine — Saphran :

Méthode de coloration fondamentale, elle donne avec facilité une image générale de la structure d'une coupe. Par contre, elle n'est pas capable de caractériser tel ou tel type de structure. Elle fournit une bonne vue d'ensemble.

Marche à suivre :

1° — Hémalun 5 à 20 min, suivant la force de la couleur.

2° — Lavage à l'eau ordinaire. Vérifier au Microscope si les noyaux sont bien colorés. S'ils le sont trop, différentier prudemment avec de l'alcool chlorhydrique faible.

Laver ensuite soigneusement dans l'eau de source. Pour accélérer le virage au bleu noir de la coloration des noyaux, passer quelques minutes dans de l'eau additionnée de traces de carbonate de lithium.

3° — Passer 1 minutedans de l'eosine à 1 p. 100.

4° — Laver soigneusement à l'eau.

5° — Coloration de 5 minutes dans une solution alcoolique de Safran.

6° — Deshydratation rapide à l'alcool absolu versé directement sur la coupe. Ne pas passer par l'alcool à 96° qui dissout trop facilement le safran.

7° — Monter au baume neutre.

(b) La Technique de Mallory-Casson.

Réactifs :

Solution aqueuse de fuchsine acide à 0,5%.

Bleu d'aniline 0,5 g, orange G 2g, Acide Phosphomolybdique 1 g. eau distillée 100 ml.

Mode opératoire :

Il s'agit d'une variante de la Méthode de Mallory, reposant sur l'association en un liquide, de tous les colorants. Elle consiste à dissoudre, dans 200 ml d'eau distillée, 1 g d'acide phosphotungstique, puis 2 g d'orange G. 1 g de bleu d'aniline, enfin 3 g de fuchsine acide. Les coupes, déparaffinées et Hydratées, sont colorées pendant 5 minutes, deshydratées et montées.

(2) ETUDE HISTOCHIMIQUE.

L'étude histochimique comprendra essentiellement l'histochimie des lipides avec la mise au point d'une série de réactions permettant de classifier les différents composés lipidiques au sein de la lésion.

Les réactions que nous avons choisi parmi de nombreuses méthodes répondaient aux critères suivants :

— **Régularité** des résultats obtenus.

— **Spécificité** de la réaction pour le composé lipidique révélé.

— **Sensibilité** de la réaction.

Les réactions retenues sont les suivantes :

Réaction 1) — *Réaction Plasmale : ACETAL PHOSPHATIDES*

Principe :

Libération des groupes aldehydiques des acetoles phosphatides par action brève du chlorure mercurique.

— Soit par le liquide de Suza.

Secondairement visualisation des R-CHO par le réactif de Schiff.

Fixation :

Tissu frais non fixé, coupé à congelation à 10-15 u. Monter sur lame.

Méthode :

(1) Laver dans plusieurs bains d'eau distillée.

(2) Placer une coupe dans une solution aqueuse à 1% de chlorure mercurique pendant 10 minutes.

(3) Rincer rapidement à l'eau distillée.

(4) Placer cette coupe et une coupe n'ayant pas subi de traitement par le chlorure mercurique, dans le réactif de Schiff pendant 15 minutes.

(5) Laver dans 3 bains successifs d'eau sulfureuses de 3 à 5 minutes chacun.

(6) Laver à l'eau.

(7) Monter en glycero gel.

Résultats :

Acetol Phosphatides : zones colorées en ROSE sur la lame et non colorées sur la coupe témoin.

Réaction 2 : *Hemateine Acide : PHOSPHOLIPIDES.*

Principe :

Fixation formulée suivie d'une insolubilisation des lipides par un traitement au bichromate de K.

Chelation du Cr sur les lipides.

Le Cr est secondairement visualisé par formation d'une laque d'hématoxyline.

Fixation :

Formol de Baker 6 à 10h. Coupes à congelation (10 u), montées sur lames et bien séchées à l'air.

Méthode :

Réaction de Baker, variante d'Adams :

(1) Plonger la coupe sèche dans le bichromate de calcium pendant 18h. à la température du laboratoire puis pendant 24h à 60°.

(2) Laver soigneusement.

(3) Colorer dans l'hémateine acide à 37° pendant 3 h.

(4) Laver soigneusement.

(5) Différencier dans le borax — ferricyanure à 37° pendant 18h.

(6) Laver à l'eau et monter en glycerol-gel.

Résultats :

Lecithines et Sphingomyeline : Coloration NOIRE ou BLEU-NOIR. Toujours contrôler par une entraction à la pyridine.

Réaction 3 : *Méthode d'Holczinger (1959) : A.G. LIBRES*

Principe :

Formation de savons cupiques sous l'action de l'acetate de cuivre.

L'EDTA disodique élimine le cuivre non absorbé.

Le cuivre fixé est alors révélé par réaction avec l'acide rubeonique.

Fixation :

De courte durée dans le formol neutre à 10%.

coupes à congelation 10 u.

Méthode :

(1) Monter la coupe sur lame et laisser sécher à l'air.

(2) Traiter par une solution aqueuse à 0,005% d'acetate de cuivre pendant 3 à 5h.

(3) Laver à 2 reprises pendant 10 sec. dans une solution à 0,1% d'EDTA disodique de PH = 7,1.

(4) Laver à l'EDTA pendant 10 minutes.

(5) Plonger dans la solution d'acide rubeonique pendant 30 minutes (avec le rubéosique 0,1 g Ethanol 70° : 100 ml).

(6) Laver dans l'éthanol à 70% pendant quelques minutes, puis à l'eau.

(7) Monter au glycerol ou deshydrater, clarifier et monter au baume.

Résultats :

Acides Gras libres colorés en **Vert noirâtre.**

Réaction 4 : *Fluorescence*

Note : ED = Eau distillée
EC = Eau courante

Principe :

Coloration des lipides hydrophobes en phase liquide par un fluorochrome.

Méthode très intéressante pour la précision des localisations. Même les plus fines gouttelettes lipidiques ne risquent pas d'être dissoutes, le colorant étant utilisé en solution aqueuse.

Fixation :

Formol de Baker.
Coupes à congelation : 10 u

Méthode à la cafeine-benzopyrène : (Berg 1951).

(1) Plonger la coupe dans Cafeine-benzopyrène pendant 20 minutes. (Solution aqueuse saturée de cafeine contenant 0,02 g. de benzopyrène 3-4 pour 1 litre).
(2) Laver dans 2 à 3 bains d'ED.
(3) Monter dans l'ED ou le Sirop d'Apathy.
(4) Examiner très rapidement en UV.

Résultat :

Lipides hydrophobes en phase liquide : **fluorescence blanche** ou **blanc-bleuté.**

Réaction 5 : ***Lipides Insaturés : REDUCTION DU Os O4***

Principe :

Réduction du tetroxyde d'osmium par les liaisons éthyléniques des lipides insaturés.

Fixation :

Courte, dans le formol de Baker.
Coupes à congelation : 10 u

Méthode :

(1) Plonger la coupe à l'état libre (ou après montage sur lame) dans l'Os O4 à 1% dans l'ED pendant 2 à 18 heures dans un récipient hermétiquement fermé.
(2) Laver à l'eau courante pendant 20 minutes.
(3) Monter au glycerol-gel.

Résultat :

Lipides insaturés colorés en NOIR.
Lipides saturés et cholesterol libre : incoloré.

Réaction 6 : *PAS modifié pour glycolipides.*

Principe :

Réaction du PAS mettant en évidence la fraction glucidique des glycolipides.

Les groupes aminés, alkylaminés, les liaisons ethyléniques et les phosphoinositides étant préalablement bloquées.

Fixation :

- Formol de Baker.
- Coupes à congelation : 10 u montées sur lames préalablement recouvertes de gélatine chromée.

Méthode :

(1) Traiter par la soude 2 N à 37° pendant 1 heure.

(2) Bien laver à l'eau et rincer dans une solution aqueuse de CH3 COOH à 1%.

(3) Traiter par une solution aqueuse à 10% de chloramine T à 37° pendant 1 heure.

(4) Laver rapidement (pour éviter le décollage de la coupe) dans un volume important d'eau.

(5) Oxyder dans l'acide performique pendant 10 minutes.

(6) Laver à l'eau.

(7) Traiter par la dinitro 2,4 phenylhydrazine à saturation dans HCl à 4° pendant 2 heures.

(8) Laver soigneusement à l'eau pendant 10 minutes.

(9) Effectuer une réaction du PAS sous rinçage dans l'eau sulfureuse et monter sur glycerol-gel.

- Coupes témoins soumises à la réaction après traitement par le chloroforme-méthanol à 20°-25° pendant au moins 2 heures mais moins de 18 heures.

Résultats :

PAS + : Polysaccharides.

Glycolipides (Cerebrosides ou gangliosides liés aux proteines).

Après entraction : seuls les glycolipides sont extraits.

Réaction 7 : *O.T.A.N. :*

- Triglycerides Insaturés
- Phospholipides

Principe :

Coloration des lipides insaturés par réduction de Os O4.

Chelation entre l'osmium non réduit fixé sur les = C = C = des phospholipides insaturés avec l'alpha-naphtylamine donnant une Coloration Rouge.

Fixation :

Formol calcium de Baker.
Coupes à congelation : 10 u

Méthodes : (Adams 1959)

(1) Coupes dans mélange Os O4-chlorate de K : 18h. (flacon rempli ras-bord et hermétiquement bouché).

(2) Laver à l'eau distillée pendant 10 minutes et monter sur lames.

(3) Traiter à l'alpha naphtylamine (Solution saturée dans l'eau distillée) à 37° pendant 15 minutes.

(4) Laver à l'eau distillée pendant 5 minutes.

(5) Contre colorer par une solution de bleu Aluin à 2% dans CH3 COOH à 5% pendant 15 à 60 secondes.

(6) Monter au glycerol gel.

Résultats :

— Phospholipides colorés en **Rouge Orangé.**
— Esters du Cholesterol et Triglycerides : **Noir.**

La coloration noire peut marquer les phospholipides : il est possible de l'éliminer par un traitement préalable par l'acétone qui laisse sensiblement intact les phospholipides.

Réaction 8 : *OIL RED O au Soudan III et IV.*

Principe :

Mécanisme de transfert d'un lysochrome d'un solvant vers les corps gras en phase liquide.

Fixation :

— Formol de Baker.
— Coupes à congelation : 10 u

Technique :

(1) Rincer la coupe à l'ED.

(2) Plonger dans l'alcool 70° quelques secondes.

(3) Plonger dans solution saturée de lysochrome dans alcool 70° pendant 5 minutes.

(4) Rincer dans alcool 70° = aucune trace de colorant ne sorte plus de la coupe.

(5) Laver à l'eau.

(6) Coloration nucléaire à l'hémalun ou bleu de Toluidine 0,5%.

(7) Laver à l'EC.

(8) Monter dans glycerol gel ou sirop d'Apathy.

Résultats :

— Lipides hydrophobes en phase liquide (TG insaturés, cholesterides insaturés et AG libres insaturés) : **Rouge.**

— Coloration modérée des cerebrosides.

— Phospholipides très faiblement ou non colorés.

Réaction 9 : *Noir Soudan B*

Principe :

Mécanisme physique de Transfert du lysochrome du solvant ou corps gras en phase liquide.

Fixation :

Formol de Baker

Coupes à congelation : 10 u

Méthode : (Gutierrez et Lillie 1965)

(1) Passer dans l'éthanol glycol (1:1) : 5 minutes.
Noir Soudan 0,1 g.
Prophlène glycol 100 ml.

(2) Colorer dans le noir Soudan B : 5 à 10 minutes.

(3) Laver dans l'ethanol glycol (1:1) : 2 à 3 minutes.

(4) Laver à l'eau.

(5) Coloration nucléaire éventuelle.

(6) Laver à l'eau.

(7) Monter dans glycero-gel ou sirop d'Apathy.

Résultat :

Tous les lipides insaturés en phase liquide sont colorés en NOIR.

Réaction 10 : *Sulfate Bleu de NIL*

Principe :

Coloration complexe contenant :

— Le sulfate bleu du Nil proprement dit (oxozine).

— Une base libre rouge (oxazine).

— Un dérivé démethylé : Le rouge de Nil.

Pour **Lyson :**

— Le rouge de Nil : Lysachrome colorant en rose tous les

lipides en phase liquide.

— Le Bleu de Nil, colorant basique, colore tous les corps à réaction acide, lipidiques ou non (certains pigments, fibres élastiques...).

D'où la nécessité de la détermination du caractère lipidique par le noir Soudan.

Fixation :

— Formol de Baker.
— Coupes à congelation : 10u.

Méthode : (Dunnigan 1968).

(1) Coupes à congelation recueillies dans l'eau.

(2) Pratiquer sur quelques coupes une extraction par l'acetone pendant 1 heure à la Température du laboratoire.

(3) Colorer toutes les coupes dans le sulfate bleu de Nil pendant 30 minutes à 70°.

(Solution aqueuse saturée de Sulfate bleu de Nil : 500 ml
Acide Sulfurique à 0,5% : 500 ml.)

(4) Laver les coupes vigoureusement dans l'eau à 70° et monter au glycerol-gel.

(5) Colorer parallèlement les coupes soumises et non soumises à l'acétone par le noir Soudan dans l'alcool à 70° pendant 30 minutes à la température du laboratoire.

Rincer à l'alcool 70° rapidement.
Laver à l'eau.
Monter sur glycerol-gel.

Résultats :

— Nature lipidique contrôlée sur les coupes au Soudan.
— Sur coupes au sulfate bleu de Nil :

- Coupes sans extraction par l'acétone.
  — Phospholipides : **Bleu.**
  — Lipides neutres (TG et Cholesterides) : **Rouge.**
  — AG libres : **Rouge Magenta.**
  (Cholesterol et sterols libres ne se colorent pas).
- Coupes soumises à l'extraction par l'acétone :
  — Phospholipides : **Bleu.**
  — Lipides hydrophobes éliminés.

Réaction 11 :

Réaction à l'Acide Perchlorique-Naphtoquinone :

Cholesterol et ses esters.

Principe :

L'acide naphtoquinone 1-2 sulfonique-4, dans un mélange acide perchlorique ethanol formol réagit avec le cholesterol et ses esters et donne une coloration rouge variant rapidement au bleu sombre.

Fixation :

— Formol de Baker.

— Coupes montées sur lames, séchées à l'air; laisser séjourner les coupes dans le formol plus d'une semaine (la coloration sera plus brillante et plus intense).

Méthode : (Adams 1961)

(1) Recouvrir la coupe avec le réactif d'Adams (1961) et la placer dans une etuve à 60°-65° pendant 5 à 10 minutes (couleur rouge initiales vire au bleu sombre).

(2) Placer I ou II gouttes d'acide perchlorique à 60% sur la coupe et la recouvrir d'une lamelle.

Résultats :

- Examiner rapidement.
- Cholesterol et ses esters : **Bleu foncé** qui vire au **Noir-Verdâtre** en quelques heures.
- Une teinte rose semble être liée à la présence de Tryptophane et peut être de glucides.

Réaction 12 :

Réaction de Lewis et Lobban (1961)
(CHOLESTEROL ET SES ESTERS)

Principe :

Mélange d'acide sulfurique et d'alun de fer destiné à oxyder le cholesterol en hydroxy-7-cholesterol donnant un complexe coloré en bleu-vert.

Fixation :

Petits fragments tissulaires de 1 à 3 mm d'épaisseur, fixés dans le formol-calcium de Baker pendant 1 à 2 jours.

Laver à l'eau et couper à congelation à 10-20 u.

Méthode :

(1) Mettre la coupe dans une solution aqueuse à 2,5% d'alun de fer à 37° pendant 1 à 3 jours.

(2) Recueillir la coupe sur lame et bien sécher avec un papier filtre.

(3) Déposer à sa surface une goutte de réactif (A. sulfurique concentré + solution aqueuse à 2,5% d'alun de fer (4:1)). Recouvrir immédiatement avec une lamelle.

(4) Examiner la coupe chaque 10-15 minutes jusqu'à l'apparition d'une coloration bleu-verdâtre.

Résultats :

Cholesterol et ses esters : Coloration **Bleu-Vert.**

Réaction 13 :

Méthode de Polarisation

CHOLESTEROL ET SES ESTERS.

Principe :

Réaction destinée à séparer les digitonides biréfringents du cholestérol, des esters du cholestérol, également biréfringents (mais ne formant pas les aiguilles et rosettes caractéristiques des digitonides). La réaction à la digitonine est couplée avec une coloration par un lysochrome et les cholesterides seuls se colorent par ce lysochrome et perdent leur birefringence, le cholesterol et les sterols non estérifiés demeurent seuls biréfringents.

Fixation :

— Formol-calcium de Baker.

— Coupées à congelation et recueillies dans l'eau distillée.

Méthode :

(1) Traiter dans une solution de digitonine pendant 3 h.

(2) Rincer dans l'éthanol à 50%.

(3) Rincer à l'eau distillée.

(4) Transférer la coupe dans l'alcool isopropylique à 60%, fraichement préparé pendant 1 minute.

(5) Colorer par l'Oil Red O fraichement filtré, pendant 10 minutes.

(6) Différencier rapidement dans l'alcool isopropylique à 60%.

(7) Laver à l'eau.

(8) Colorer les noyaux par l'hémalun, virer, rincer à l'eau.

(9) Monter sur glycérol ou sirop d'Apathy.

Résultats :

Cholesterol et Hydroxy-3-Stérols non estérifiés : **Aiguilles biréfringentes** souvent déposées en rosettes.

A partir de ces 13 réactions, il a fallu trouver une méthodologie permettant avec un seul prélèvement, de réaliser successi-

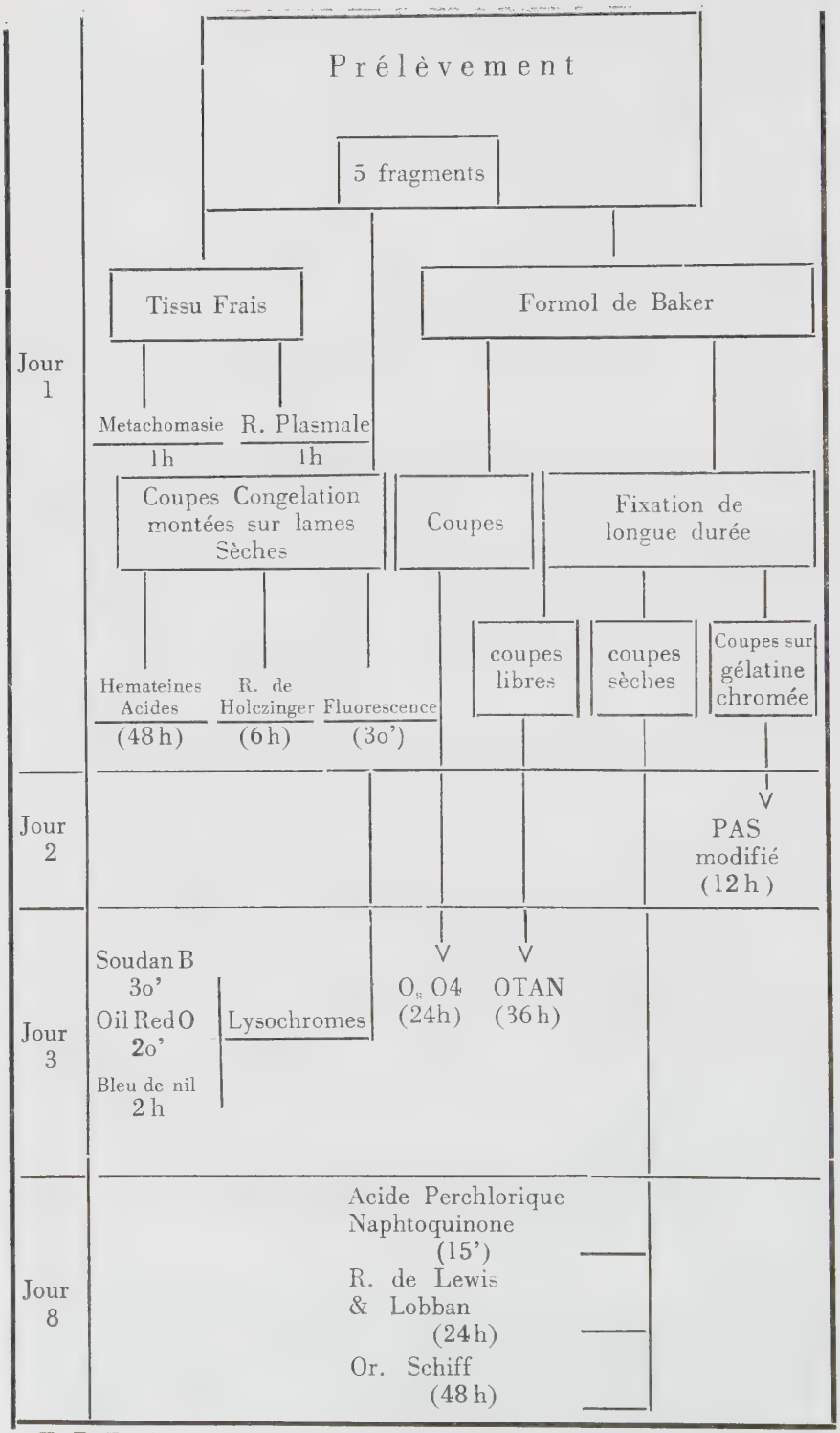


TABLEAU : 4 Montrant les differentes réactions à effectuer en fonction du temps et sur nu seul prélèvement

vement, dans le temps, toutes les réactions destinées à mettre en évidence, les différentes fractions lipides se trouvant dans le tissu biopsié.

Le Tableau (4) indique la marche à suivre pour effectuer toutes les réactions histochimiques sur un seul fragment prélevé.

Par ailleurs, le Tableau (5) permet de récapituler les résultats à escompter en fonction des réactions histochimiques et des différentes fractions lipidiques existantes dans un prélèvement tissulaire.

Nous donnons également un tableau récapitulatif des résultats obtenus par les différentes techniques :

— **Fluorescence** : Benzopyréne-Cafeine :
Tous les lipides hydrophobes : Triglycerides, Phospholipides, Cholestérol et cholesterides, glycerides, sulfolipides.

— **Lysochromes** : Tous les lipides hydrophobes en **phase liquide** :

— Soudan B, Oil red O... : Lipides insaturés

— Bleu de Nil :

- Graisses acides
- Graisses neutres
- Acides gras.

} de nature TG, PL.

— **Os O4** : Caractère saturé ou insaturé des lipides.

— **Méthode de Holezinger** : Acides Gras libres.

— **Hemateines Acides** :

— Baker : phospholipides

— Hori : phospholipides à choline.

— **OTAN** : Phospholipides insaturés.

— **Or-Schiff** : Phospholipides à $C = CH - CH = C$

— **P.A.S. Modifie** : Glycolipides.

— **Réaction plasmale** : Acetal-phosphatides.

— **Metachromasie** : Sulfolipides.

— **Acide Perchlorique-Naphtoquinone** : Cholesterides.

— **Polarisation** : Cholesterol.

Lipides		Reactions histochimiques	Résultats
Caractères Généraux	lipides hydrophobes = (AG - TG) (cholesterides) (insaturés) (phospholipides)	Noir Soudan B	Coloration Noire
		Phosphine 3B ou Benzopyrène cafeine	Fluorescence en UV
	Lipides neutres ou acides	Sulfate bleu de Nil (Caïn)	Graisses neutres (TG, cholesterides) : Rose. AG , phospholipides , glycolipides : Bleu.
	Lipides insaturés	Reduction à O_sO_4 1 %	Coloration noire.
		OTAN d'Adams.	TG insaturée (+ cholesterol) : Noir. Phospholipides : rouge orangé.
Variétés	Acides Gras	Methode de Holczinger (acetate de Cu - A. Rubeanique)	AG libres saturés ou insaturés : Vert-noirâtre
	TG & AG	Oil Red O ; Soudan III ou IV	Coloration rouge.
	Cholesterol & Cholesterides	Reaction d'Adams à l'A. perchlorique. naphtoquinone, Reaction de Lewis & Lobbans. Methode Polarisation	Coloration rouge virant au bleu foncé.
	Phospholipides	Hematoxyline de Baker	Coloration noire des phospholipides à choline (sphingomyeline & phosphatidyl choline)
		OATN	Phospholipides : rouge orangé.
	Acetal Phosphatides	Reaction Plasmale	Coloration rouge.
	Glycolipides	PAS modifié d'Adams. & Bayliss.	Cerebrosides & gangliosides : Rouge.
	Sulfolipides	Metachromasie.	

TABLEAU 5 : montrant les résultats en fonction des reactions histochimiques & des differentes fractions lipidiques tissulaires

ETUDE ULTRA-STRUCTURALE.

I. — Introduction :

Différents auteurs se sont intéressés aux techniques de fixation et d'inclusion rapides pour la microscopie électronique. Après fixation vitale par perfusion d'organes, Coulter (1967) effectue en 3 heures la deshydratation et l'inclusion dans l'épon-araldite de prélèvements de 0,25 mm3 dont une des tranches de section n'excède pas 1/10e de mm d'épaisseur-Estes et Apicella (1969) proposent une méthode de préparation en 4 heures (inclusion dans le Vestopal) pour des blocs de 1 mm3. Bencosme et Tsutsumi (1970) réalisent en 3 heures la fixation et l'inclusion dans l'épon de prélèvements n'excèdant pas 0,5 mm d'arrête. Hayat et Giaquinta (1970) mettent au point une technique en 4 heures pour des blocs de 0,5 mm3 (deshydratation dans l'acetone, inclusion dans l'épon).

Cayrac, Pratz et Balas (1973) proposent deux méthodes de fixation et inclusion permettant de préparer en 1h45' ou 3h45', des prélèvements respectivement de 0,5 mm ou de 1 mm d'arête.

II. — Techniques :

A. Méthode rapide pour des prélèvements cubiques de 0,5 mm de côté en 1 heure 45 minutes :

— Fixation 15 minutes dans le glutéraldéhyde 3% à la température du laboratoire.

— Deux rinçages rapides de 30 secondes dans le Tampon Sôrensen.

— Post fixation dans le tétroxyde d'osmium 2% pendant 15 minutes à la température du laboratoire.

— Deshydratation dans les alcools croissants. 50% : 4 minutes; à 95% : minutes; Absolu : 3 x 2 minutes.

— Oxyde de propylène : 3 x 3 min.

— Mélange oxyde de propylène - résine à quantité égale : 5 minutes.

— Imprégnation dans la résine préalablement portée à 45°C : 15 minutes sous vide.

— Inclusion à plat et polymérisation dans l'étuve à 100°C : 30 minutes.

B. Méthode rapide pour des prélèvements cubiques de 1 mm de côté en 3 heures et 15 minutes.

— Fixation 30 minutes dans le gluteraldéhyde 3% à la Température du Laboratoire.

— Trois rinçages dans le tétroxyde d'osmium 2% pendant 1 heure à 40°C.

— Deshydratation dans les alcools croissants 50% : 5 minutes; 95% : 5 minutes; Absolu : 3 x 3 minutes.

— Oxyde de propylène : 4 x 3 minutes.

— Mélange oxyde de propylène-résine à quantité égale : 5 minutes.

— Imprégnation dans la résine (à 45°C) : 30 minutes sous vide.

— Inclusion à plat et polymérisation : 30 minutes à 100°C.

Au cours des deux techniques rapides, pour faciliter les phénomènes de diffusion, tous les bains sont maintenus en agitation permanente sur un agitateur rotatif à plateau. L'imprégnation est réalisée, dans un évaporateur, le vide étant progressivement amené à 10-4 Torr.

Dans notre étude des trois cas biopsié, nous avons utilisé la méthode rapide de 1h45 minutes de Cayrac, Pratz et Balas, mais à titre comparatif, nous avons traité des fragments tissulaires par une méthode courante de fixation et inclusion à savoir :

— Fixation 1 heure dans le gluteraldéhyde 3% à 4°C.

— Rinçage : 3 fois 10 minutes dans un Tampon Sôrensen.

— Post fixation dans le tetroxyde d'osmium 2% : 1 heure à 4°C.

— Deshydratation dans les alcools croissants 50% : 15 minutes; 70% : 15 minutes; 95% : 15 minutes et Absolu : 3 x 15 minutes.

— Oxyde de propylène : 2 x 30 minutes.

— Mélange oxyde de propylène-résine à quantité égale : 1 heure.

— Imprégnation : 12h. dans la résine à 40C.

— Inclusion et polymérisation : 24h. dans l'étuve à 60°C.

L'inclusion a été faite dans l'épon selon la méthode de Luft. Les coupes ont été effectuées à l'ultra-microtome de Reichert OMV2, puis après montage sur treillis, elles ont été colorées à l'acétate d'uranyle et au citrate de plomb selon la méthode de

Reynolds. Les prélèvements ont été examinés au microscope Hitachi HU II A sous une tension de 75 KV.

Cette méthode nécessite 42 heures pour sa réalisation.

Dans la méthode rapide, nous avons utilisé un gluteraldéhyde (Schuchardt) à 3% dans un Tampon Sôrenson Ph 7, (osmolalité 550 m OsM).

Le Tampon Sôrensen de rinçage est également ajusté à 550mOsH par adjonction de chlorure de sodium. Le tetroxyde d'osmium (2%) est dissout dans un Tampon de Palade PH 7,4. L'inclusion est réalisée dans un mélange. Epon-araldite dans des proportions suivantes :

— DDSA (Schuchardt) ..... 60 ml
— Araldite CY 212 (Schuchardt) ..... 20 ml
— Epikote 812 (Schuchardt) ..... 25 ml

L'homogénéisation est obtenue par agitation pendant 1 heure 30 minutes. Au mélange est ajouté 4% de DMP 30 (Schuchardt).

L'agitation est poursuivie pendant 30 minutes. La résine prête à l'emploi est conservée au congelateur à-30°C pendant plusieurs semaines. Toutes les coupes ont été imprégnées à l'acétate d'uranyle à chaud (60°C) pendant 10 minutes et au citrate de plomb pendant 3 minutes. Elles ont été observées et photographiées sur un microscope électronique Hitachi HV 11.

La validité de méthode rapide utilisée a été vérifiée non seulement sur la qualité des images observées mais également sur la possibilité d'obtenir avec un couteau de verre des coupes grises ou blanches immédiatement après refroidissement du bloc d'inclusion (ultramicrotome Reichert OmU2).

B — RESULTATS

I. Techniques Histologiques courantes.

II. Histochimie.

III. Microscopie Electronique.

I. TECHNIQUES HISTOLOGIQUES COURANTES

Quelques soient les colorations trichromiques utilisées (Mallory-Cassan et Hémalun érythrocine Safran) nous n'avons jamais pu observer des modifications cutanées importantes chez les 3 malades. En particulier, l'aspect tissulaire dermique est apparemment parfaitement conservé. Tout au plus chez un sujet (B...) on note quelques rares infiltrats discrets péricapillaires dans certaines papilles dermiques et également au niveau du derme profond (photo 1).

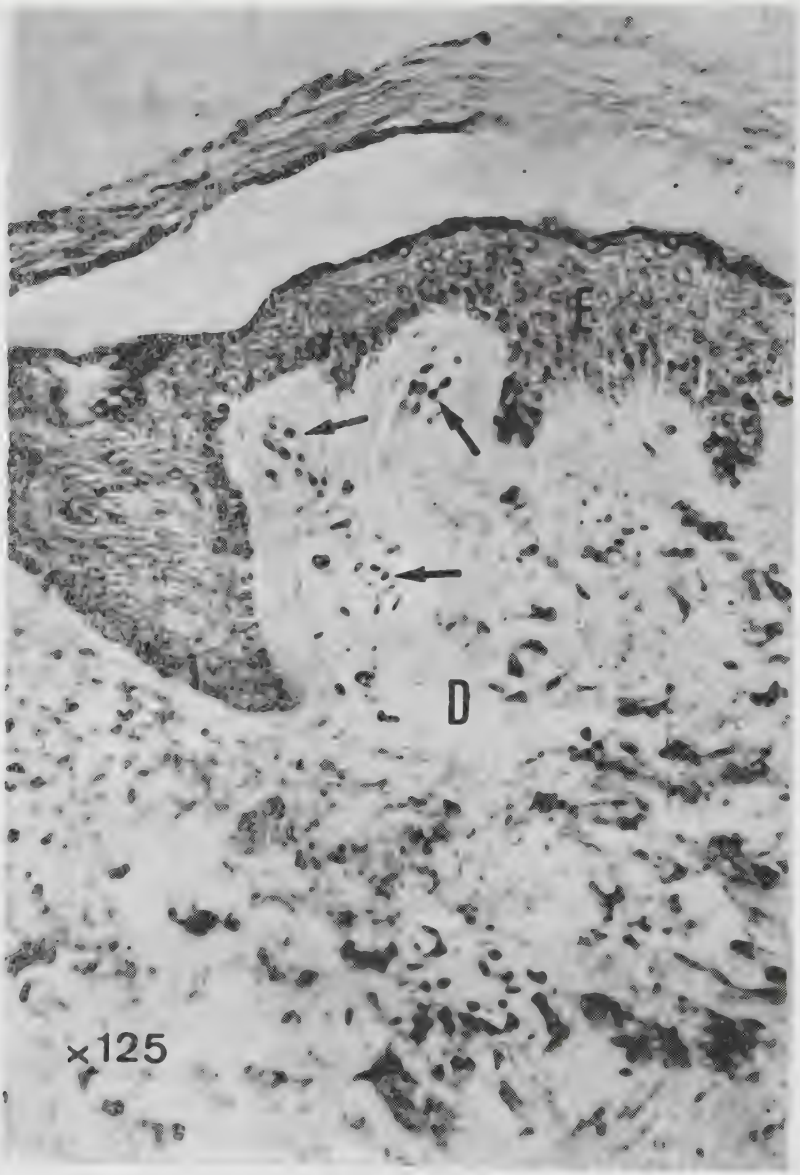


PHOTO 1 : Malade 1 (B ...)

Aspect morphologique de la peau apparemment saine après coloration par l'hemalun erythrosine Saphran .

On ne note aucune image lesionnelle que ce soit au niveau du derme (D) ou de l'epiderme (E) .

Toutefois il existe quelques infiltrats histiocytaires discrets (flèches) au niveau des capillaires situés dans le derme superficiel .

II. HISTOCHIMIE

L'histochimie, en particulier l'histochimie des lipides, est au contraire très riche en renseignements en particulier si nous comparons les résultats obtenus chez les trois sujets dyslipemiques avec ceux obtenus chez le sujet témoin.

Témoin : (Tableau 6).

Quelque soit les réactions chimiques mises en œuvre on ne retrouve aucun composant de nature lipidique au niveau du derme. Les seuls composants lipidiques quoiqu'en faible quantité sont retrouvés au niveau de l'épiderme (photo 2).

● La réaction de fluorescence montre en quantité peu importante la présence de fines gouttelettes intracytoplasmiques de TG et de phospholipides à la fois au niveau des cellules basales de la couche filamenteuse, granuleuse ainsi que dans la couche cornée.

● La réaction à l'OTAN confirme la présence de phospholipides qui sont de nature acide au niveau du corps muqueux de Malpighi mais neutre au niveau de la couche cornée (réaction de Dunnigan).

Nous avons en outre remarqué, au niveau de la couche cornée, la présence d'acides gras libres (méthode d'holzinger).

D'autre part, la nature des triglycerides varie, au niveau de la couche cornée, suivant la zone considérée : généralement il s'agit de TG saturés mais dans les zones péripilaires les TG (secretés par la glande sebacées) sont du type insaturé.

TEMOIN	EPIDERME					DERME				
METHODES	Membrane basale	Cellules basales	Couche filamenteuse	Granulosa	Couche Cornée	S. F.	Vx. derme profond	Vx. papillaires	Infiltrats peri-vx.	Infiltrats dermiques etendus
React. Plasmale	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hemateines Acides	—	+	+	+	+	—	—	—	—	—
Methode Holczinger	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
Fluorescence	—	+ TG PL	+ TG PL	+ TG PL	+ TG PL	—	—	—	—	—
$O_s O_4$	—	—	—	—	+ Enzone pré-pillaire	—	—	—	—	—
P.A.S. modifié	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
O.T.A.N.	—	—	+ PL	+ PL	+ PL et TG insat.	—	—	—	—	—
Oil Red O	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Soudan B	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—
Bleu de Nil (Dunnigan)	—	+ PL acides	+ PL acides	+ PL acides	+ TG neutres	—	—	—	—	—
Acide Perchlorique – Naphtoquinone	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Methode de – Lewis &lobban	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

TABLEAU 6 : Etude histochimique du temoin

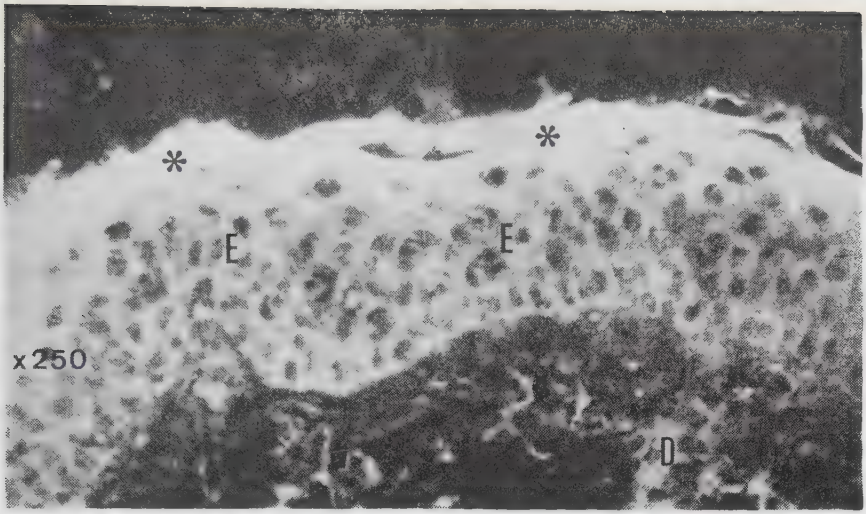


PHOTO 2

Sujet temoin - mise en evidence des lipides par methode de fluoréscence au benzopyrene - cafeine.

Les lipides on essentiellement present dans la couche Cornée (*) de l'epiderme (E) ainsi que dans les espaces intercellulaires de la couche filamenteuse -

Les lipides absents dans le derme (D)

On note simplement quelques images de fluorescence (flèche) au niveau des fibres nerveuses myelinisées (présence de phospholipides).

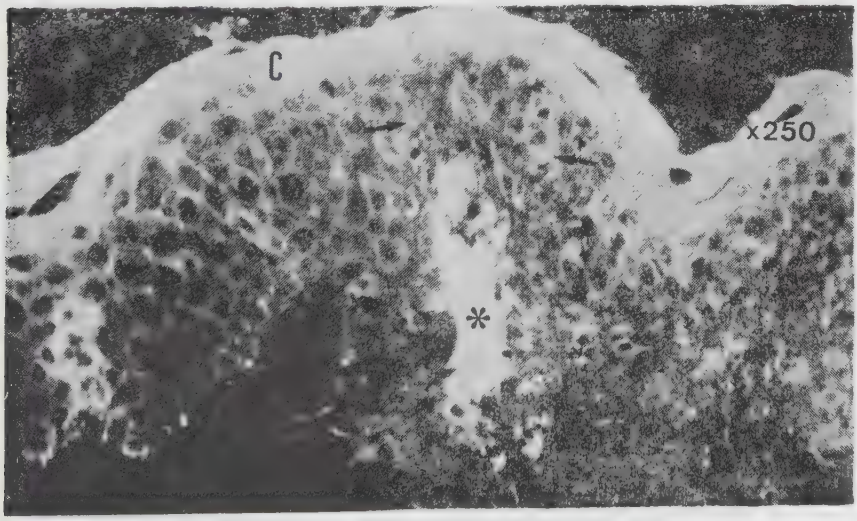


PHOTO 3 Malade 1

Mise en évidence des lipides par methode de fluorescence au benzopyrene cafeine. par rapport au sujet temoin(photo 2)on note une plus grande abondance de lipides dans la couche filamenteuse(flèches)mais surtout une importante surcharge lipidique centrée par les capillaires des papilles dermiques*.

Comme chez le sujet temoin, la couche cornée (C) est trés riche en triglycerides.

Malade I (B...) : Peau Saine (Tableau 7 a).

Epiderme : Par rapport au sujet témoin nous constatons :

1. — Surcharge intracellulaire en TG et P.L. plus importante.
2. — La présence de TG au niveau des espaces intercellulaires de la couche filamenteuse (positivité des réactions de fluoresence, oil red O et Soudan B).
3. — Une sub positivité de la réaction à la réaction perchlorique naphtoquinone traduisant la présence de steroides.
4. — Au sein des cellules histiolymphocytaires en exocytose dans le corps muqueux de Malpighi, la présence de nombreuses gouttelettes de PL.

Derme :

Une surcharge lipidique importante est retrouvée au niveau des vaisseaux dermiques. Cette surcharge parait centrée à la fois sur les endotheliums capillaires et sur certaines cellules périvasculaires. Elle est constituée essentiellement par des TG de Type saturé (réaction à l'OSO4 negative) et neutre (Photo 3).

Cette surcharge est également constituée de phospholipides complexes, essentiellement de type à choline (Lecithine) : réaction aux hémateines Acides, selon la technique de Hori ou de Baker. La surcharge PL est toujours plus périphérique que la surcharge en Triglyceride (Photo 4).

Les VX les plus touchés sont ceux du derme superficiel et en particulier les capillaires. Mais certains paquets vasculaires du derme profond sont également intéressés par la surcharge lipidique.

En dehors des surcharges lipidiques spécifiquement centrées autour des vaisseaux nous avons pu observer une légère positivité de la substance fondamentale dermique par la réaction à l'oil red O, traduisant la présence de Triglycerides libres, également une positivité diffuse à l'acide perchlorique naphtoquinone traduisant la présence de stéroides libres.

Peau Xanthomateuse (Tableau 7 b)

Nous avons retrouvé une surcharge lipidique identique à ce que nous avions pu observé en peau apparemment saine.

En outre il existe une surcharge lipidique très importante au niveau des cellules xanthomateuses. Mais les lipides retrouvés au niveau de ces cellules sont de nature strictement identiques à ceux rencontré au niveau des vaisseaux.

Ia	EPIDERME					DERME				
METHODES	Membrane basale	Cellules basales	Corps muqueux	Granulosa	Couche Cornée	S. F.	Vx. derme profond	Vx papillaires	Infiltrats peri - Vx.	Infiltrats dermiques etendus
React. plasmale	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hemateines Acides	—	—	* —	—	+	—	+	+	—	—
Methode Holczinger	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
Fluorescence	—	+	+TG inter-cell +PL intra-cell	+	++ TG PL	—	+ TG	+ TG	—	—
Os 04	—	—	—	—	+	—	—	+	—	—
P. A .S modifié	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—
O. T. A. N	—	—	+	—	+	—	+	++	++	—
Oil Red O	—	—	+	+	+	par plages dans derme superf	+	+	—	—
SOUDAN B	—	—	+	+	+	id	+	++	—	—
Bleu de Nil (Dunnigan)	—	+ PL	+ PL	+ PL	+ TG neutres	—	+ Lipides neutres	++ Lipides neutres	—	—
Acide Perchlorique – Naphoquinone	—	+	+	+	—	positivité diffuse	—		—	—
Methode de Lewis & lobban	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

* Exocytose : PL ++ intra-cellulaires

TABLEAU 7 a : Etude histochimique de la peau xanthomateuse. Malade I

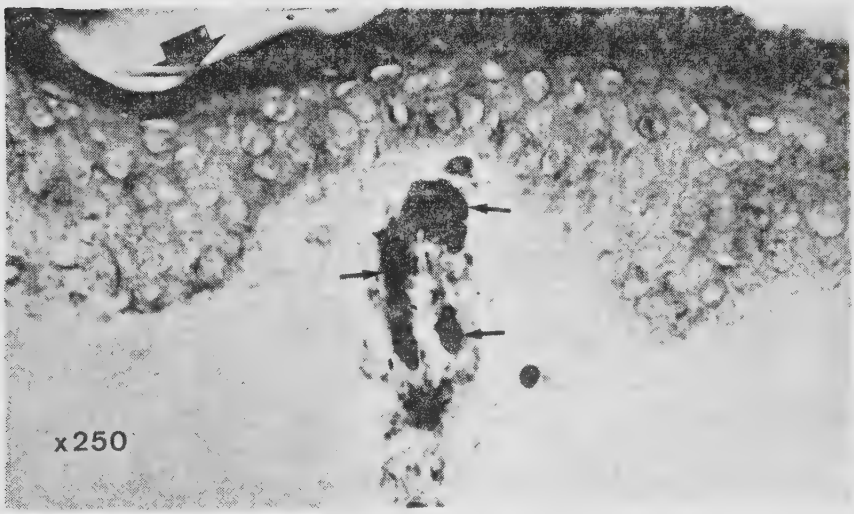


PHOTO 4 : Malade 1. (B ...)

Mise en évidence des phospholipides (Methode de Hori) . on note la présence (non pathologique) de phospholipides dans la couche granuleuse (grosse Flèche).

Il existe une surcharge très importante en lecithines au niveau des cellules histiocytaires (petites flèches) pré-capillaires dans la zone superficielle du derme .

I B	EPIDERME					DERME				
METHODES	Membrane basale	Cellules basales	Corps muqueux	Granulosa	Couche Cornée	S. F.	Vx. derme profond	Vx. papillaires	Infilrats peri - Vx.	Infiltrats dermiques etendus †
React. plasmale	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±
Hemateines Acides	—	—	±	±	+	—	+	++	++	+++
Methode Holczinger	—	—	—	—	+	—	—	—	—	±
Fluorescence	—	—	+TG inter-cell +PL intra-cell	++ TG PL	++ TG PL	—	TG ++ PL +	TG ++ PL ++	TG++ PL+	TG+++ PL++
Os O4	—	—	—	—	±	—	—	+	+	++
P. A .S modifié	—	—	—	—	—	—	±	+	—	—
O. T. A. N	—	±	+	±	+	—	+	++	+++	+++ *
Oil Red O	—	±	±	±	+	+ par plages diffuses	+	++	++	+++
SOUDAN B	—	±	±	±	+	+ par plages diffuses	+	+++	++	+++
Bleu de Nil (Dunnigan)	—	± PL	± PL	± PL	+ TG neutres	—	+ TG ± PL	++TG + PL	+ TG + PL	+++TG & PL acides +PLneutres
Acide Perchlorique – Naphoquinone	—	±	±	±	—	± diffuse	+	+	—	++
Methode de Lewis & lobban	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±

TABLEAU 7 b : Etude histochimique de la peau saine du Malade I

* PL partiellement insaturés – † Zone xanthomateuse.

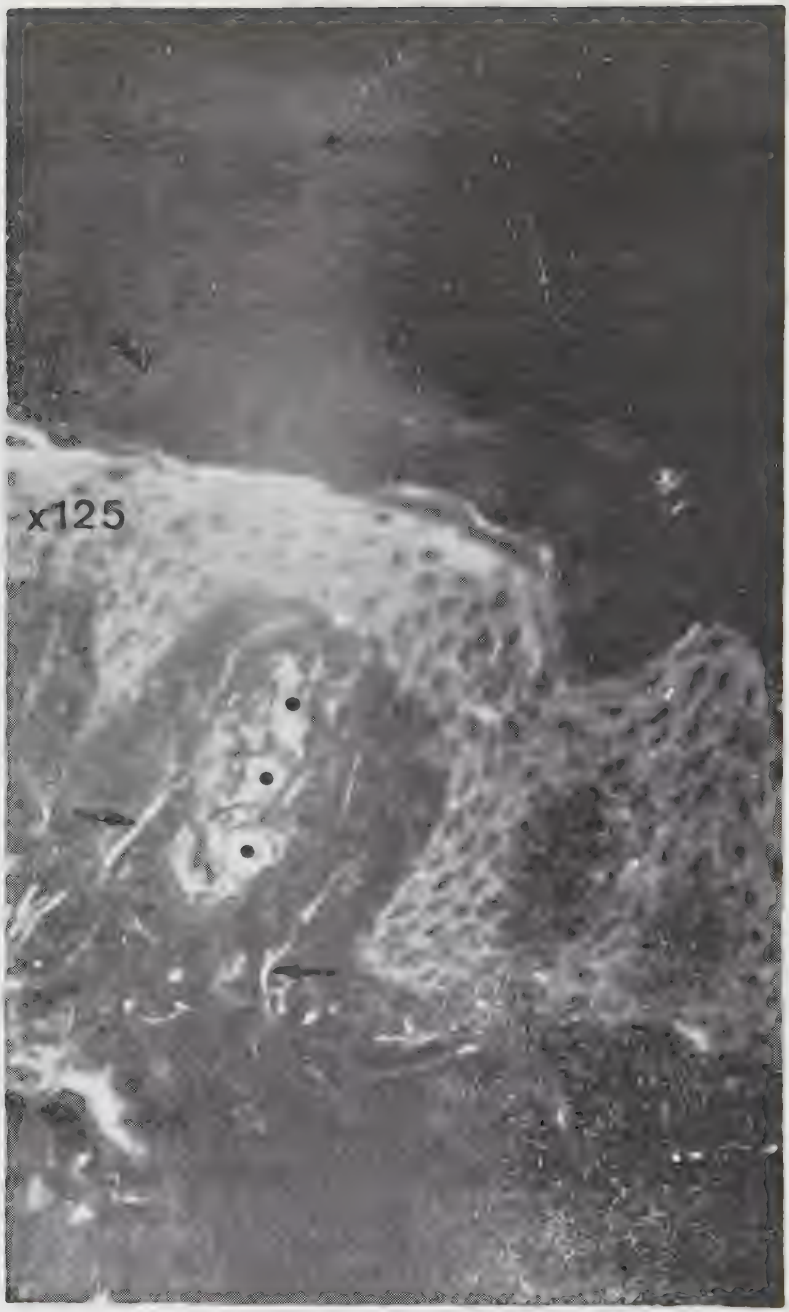


PHOTO 5 : Malade II.

Mise en évidence des lipides totaux par la méthode au Benzopyrène-cafeine
On note la présence de lipides au niveau des capillaires du derme superficiel (*). la surcharge lipidique est cependant moins importante que chez le sujet 1 . (cf. photo 3).

Malade II (A... I) (Tableau 8).

Epiderme :

Chez ce malade nous n'avons trouvé aucune modification histochimique des lipides au niveau de l'épiderme.

Derme :

Nous avons retrouvé des dépôts lipidiques également centrés par les paquets vasculaires. Toutefois chez ce malade, seuls les vaisseaux du derme superficiel et intrapapillaire sont intéressés. La surcharge est moins importante dans son étendue mais par contre on retrouve les mêmes composants lipidiques : TG neutres et Phospholipides (essentiellement la Lecithine).

Il existe également une légère surcharge diffuse de la substance fondamentale en TG et stéroïdes.

Un point particulier, ce malade présente une surcharge importante en stéroïdes au niveau des vaisseaux lésés.

Malade III (A... B) (Tableau 9)

Epiderme :

Chez cette malade nous avons trouvé des modifications de la charge lipidique de l'épiderme, en particulier au niveau de la couche cornée et à moindre degré au niveau de la granulosa.

Cette surcharge est caractérisée par une abondance considérable en acide gras libre **(photo 5)** et en TG saturés.

Derme :

Nous avons retrouvé une surcharge lipidique au niveau des capillaires intrapapillaires analogue à celle observée chez les deux malades précédents : TG au niveau de l'endothelium et en périphérie des vaisseaux et PL périvasculaires.

En outre nous avons noté la présence dans le derme superficiel une surcharge très importante en glycolipides (Réaction PAS modifiée positive). Cette surcharge est située au niveau de la jonction dermo-épidermique et également au niveau des cellules périvasculaires (petits infiltrats). (Photo 6).

II	EPIDERME					DERME				
METHODES	Membrane basale	Cellules basales	Corps muqueux	Granulosa	Couche Cornée	S. F.	Vx. derme profond	Vx. papillaires	Infiltrats peri-vx.	Infil derm eten
React. Plasmale	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hemateines Acides	—	—	+	—	+	—	—	—	—	—
Methode Holczinger	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
Fluorescence	—	+	+ TG PL	+ TG PL	+ TG PL	—	+ TG	++ TG + PL	—	—
$O_s O_4$	—	—	+	—	+	—	—	—	—	—
P.A.S. modifié	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
O.T.A.N.	—	—	+	+	+	++ diffuses par plages	+	+	—	—
Oil Red O	—	—	+	+	+	diffusesdans papilles derm.	+	+	—	—
Soudan B	—	—	—	—	+	id	—	+	—	—
Bleu de Nil (Dunnigan)	—	+ PL	± PL	+ PL	+ TG neutres	—	+ TG neutres	++ TG neutres	—	—
Acide Perchlorique – Naphtoquinone	—	+	+	+	—	++	+ +	++	—	—
Methode de – Lewis & lobban	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—

TABLEAU 8 : Etude histochimique de la peau saine du Malade II

III	EPIDERME					DERME				
METHODES	Membrane basale	Cellules basales	Corps muqueux	Granulosa	Couche Cornée	S. F.	Vx. derme profond	Vx. papillaires	Infilrats peri - Vx.	Infiltrats dermiques etendus
React. plasmale	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hemateines Acides	—	+	+	+	+	—	+	+ + +	—	—
Methode Holczinger	—	—	—	—	+ + +	—	—	—	—	—
Fluorescence	—	+ TG PL	+ TG PL	+ TG PL	+ TG PL	—	+ TG ++ PL	+ TG ++ PL	—	—
Os O4	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
P. A .S modifié	—	—	—	—	—	—	+	+ +	—	—
O. T. A. N	—	+ PL	+ PL	+ PL	++ PL + TG insat.	++ Derme Supref.	+ PL	++ PL	—	—
Oil Red O	—	—	—	+	+	—	+	+	—	—
SOUDAN B	—	—	—	++	+ +	—	—	+	—	—
Bleu de Nil (Dunnigan)	—	—	—	—	+ +	—	± PL	+ PL	—	—
Acide Perchlorique – Naphoquinone	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Methode de Lewis & lobban	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

TABLEAU 9 : Etude histochimique de la peau saine du Malade III

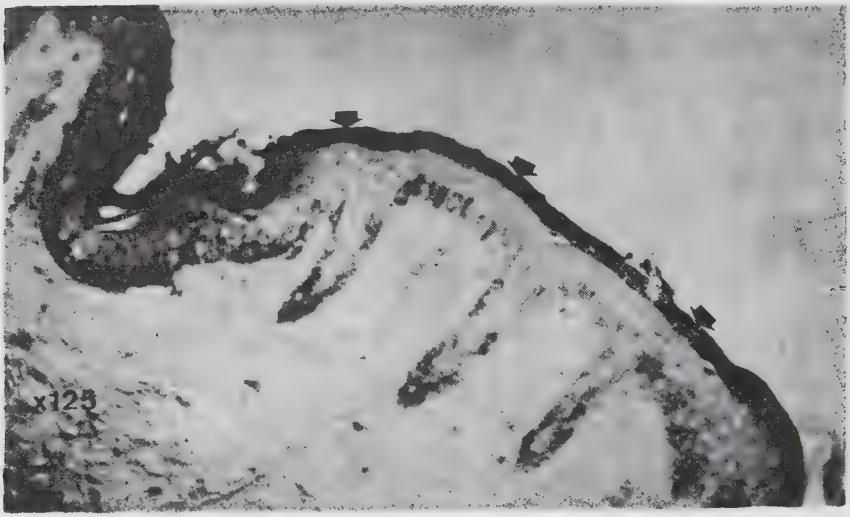


PHOTO 6

Malade III

Mise en evidence des Acides gras libres par la methode de Holczinger On note une surcharge en Acides gras libres au niveau de la couche granuleuse de l'épiderme (flèches)

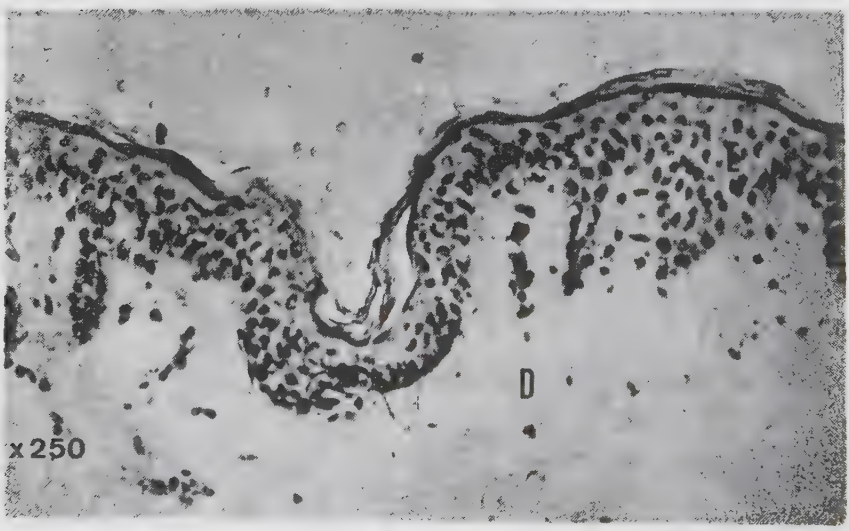


PHOTO 7

Sujet Temoin

Mise en évidence des glycolipides.

Il n'existe pas de surcharge en glycolipides que ce soit au niveau de l'epiderme (E) ou au niveau du derme (D)

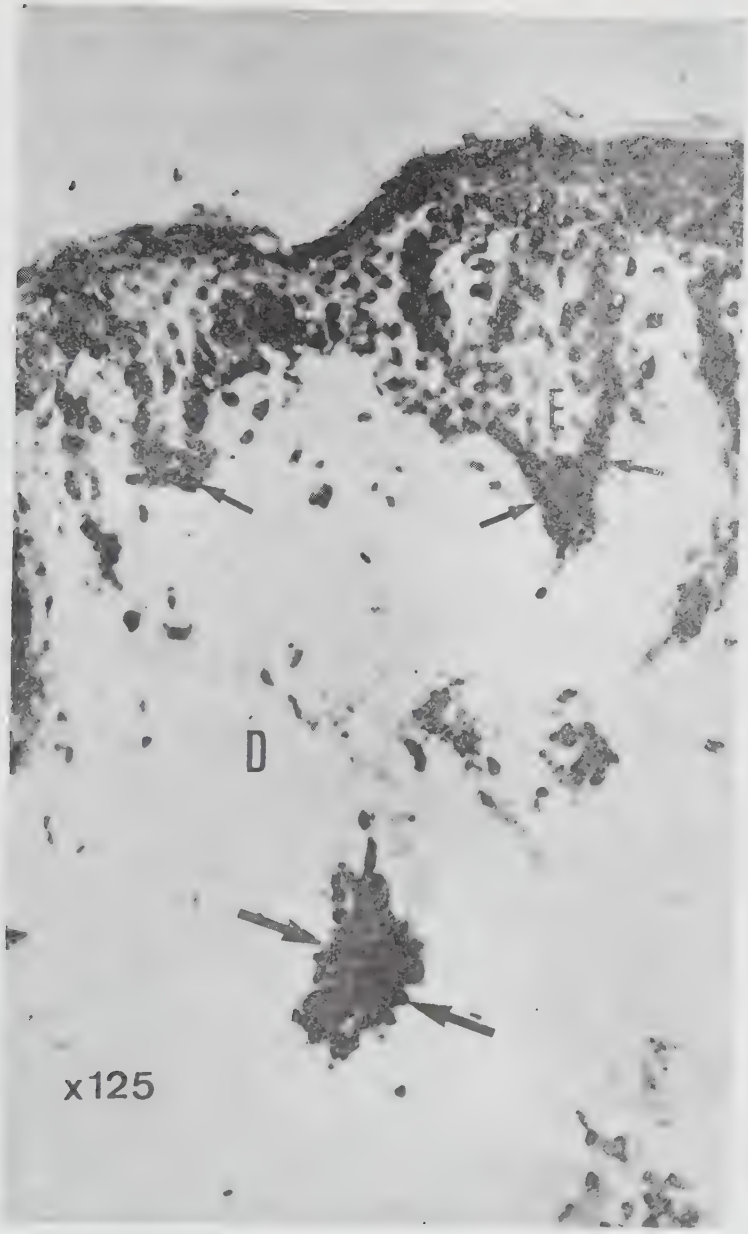


PHOTO 8 : Malade III .

Mise en evidence des glycolipides .

On note une surcharge en glycolipides au niveau de l'épiderme (E) et plus particulièrement dans l'assise basale (petites flèches).

Il existe également une surcharge glycolipidique au niveau des capillaires (grosses flèches) du derme superficiel (D).

		TG	PL	AG	Cholesterol & Cholesterides	Acetol Phosphatides	Glycolipides
Témoin		—	—	—	—	—	—
I	Capillaires dermiques terminaux en peau saine.	++	+ +	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	—	—
	Capillaires dermiques terminaux en peau xanthomateuse	+ + +	+++	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$
II	Capillaires dermiques terminaux en peau saine.	+ + +	$\frac{+}{-}$	—	+	—	—
III	Capillaires dermiques terminaux en peau saine.	+	+ +	+	—	—	+++

TABLEAU 10 : Tableau comparatif des surcharges lipidiques intradermiques observées par la technique histochimique des lipides.

En résumé, les résultats obtenus par la technique histochimique chez nos trois malades peuvent être ramenés à 5 points essentiels :

1. — La surcharge lipidique touche essentiellement les zones dermiques papillaires.

2. — Il s'agit d'une accumulation lipidique centrée autour des capillaires terminaux de petits calibres.

3. — Dans tous les cas cette surcharge est surtout composée par des Triglycerides neutres présents en grande abondance au niveau de l'endothelium capillaire et de la zone péribasale de l'endothelium (cf. Tableau 10).

4. — On note également la présence d'une surcharge PL; celle-ci est toujours plus périphérique que la surcharge en TG. (cf. Tableau 10).

Il s'agit de phospholipides complexes du type à choline c'est-à-dire des Lécithines.

5. — Dans tous les cas, la surcharge en cholesterol et cholesteride est toujours à minima.

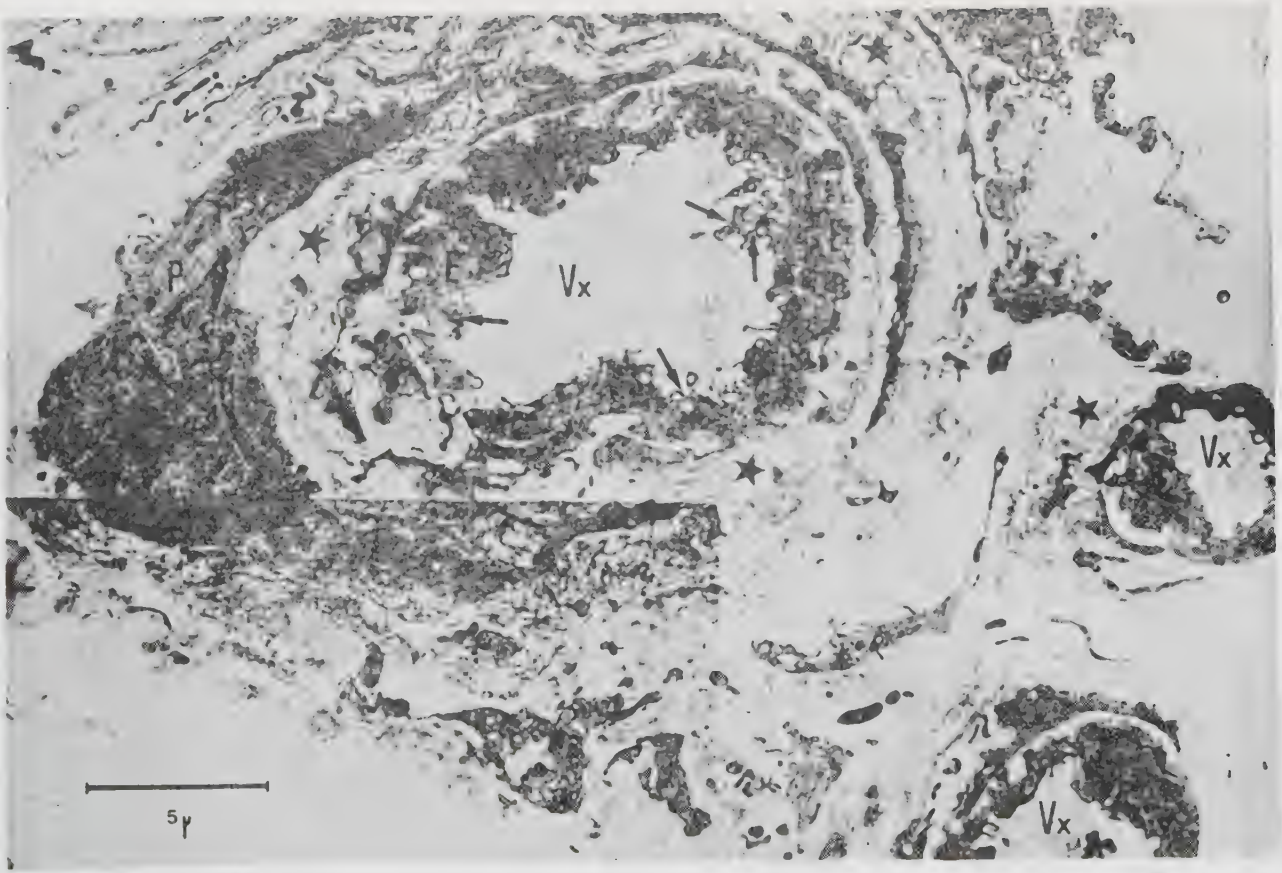


Planche 1 : Malade 1

Le montage photographique visualise un groupe de capillaires (Vx) du derme superficiel .

Les lésions sont encore peu importantes. Toutefois au niveau d'une artériole terminale entourée par son péricyte (P) il faut remarquer :

1 - Une exagération des phénomènes de pinocytose (flèches) ·

2 - Des dédoublements des membranes basales (*).

III. — ULTRA STRUCTURE

L'étude ultra structurale confirme l'aspect observé en histochimie. Chez les 3 malades nous avons retrouvé à des degrés divers des lésions cytologiques importantes au niveau des vaisseaux capillaires dermiques. C'est chez le malade (I) que l'étendue des lésions est à son maximum, nous l'avons donc choisi comme type descriptif.

1. — Les lésions portent sur les capillaires ou les arterioles terminales (Planche I).

2. — L'endothelium vasculaire est lésé. On note une exagération considérable de la pinocytose (Planche II). Les cellules endotheliales, sont souvent destructurées; les noyaux et les cytoplasmes turgescents aboutissent à l'obstruction totale de la lumière. Il y a souvent dehiscence des espaces intercellulaires (Planche III).

3. — Les basales vasculaires sont également lésées : elles s'épaississent et acquièrent un aspect hyalinisé (planche IV).

4. — Les péricytes (planche II) montrent également des images de pinocytose.

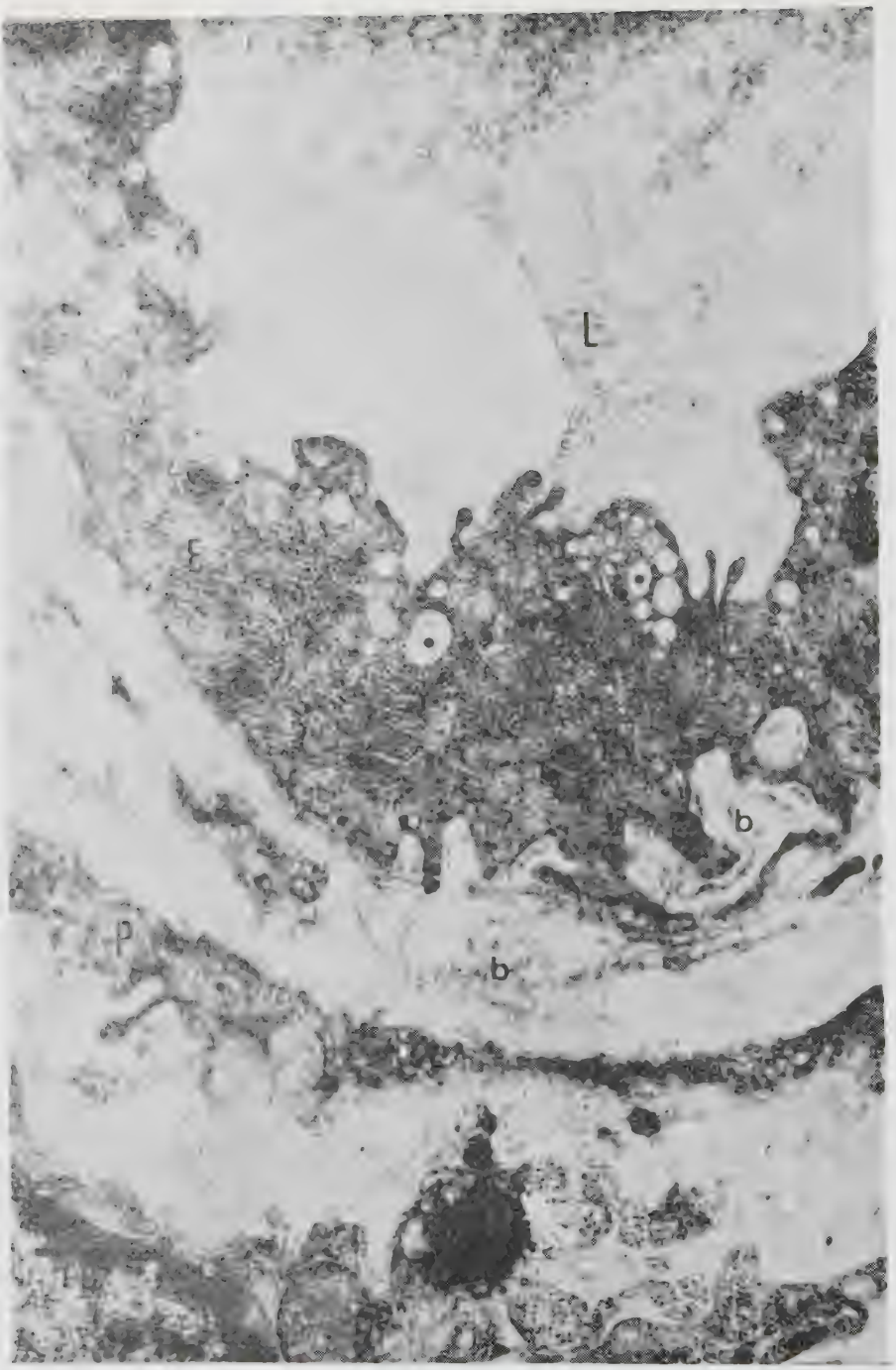


Planche II : Malade 1

En regard de la lumière vasculaire (L) on note la présence de très nombreuses vacuoles de pinocytose (*).

Ces vacuoles se retrouvent sur le versant externe de l'endothelium , mais egalement au niveau des péricytes (P) péri- vasculaires .

Il existe quelques dédoublements des membranes basales (b).

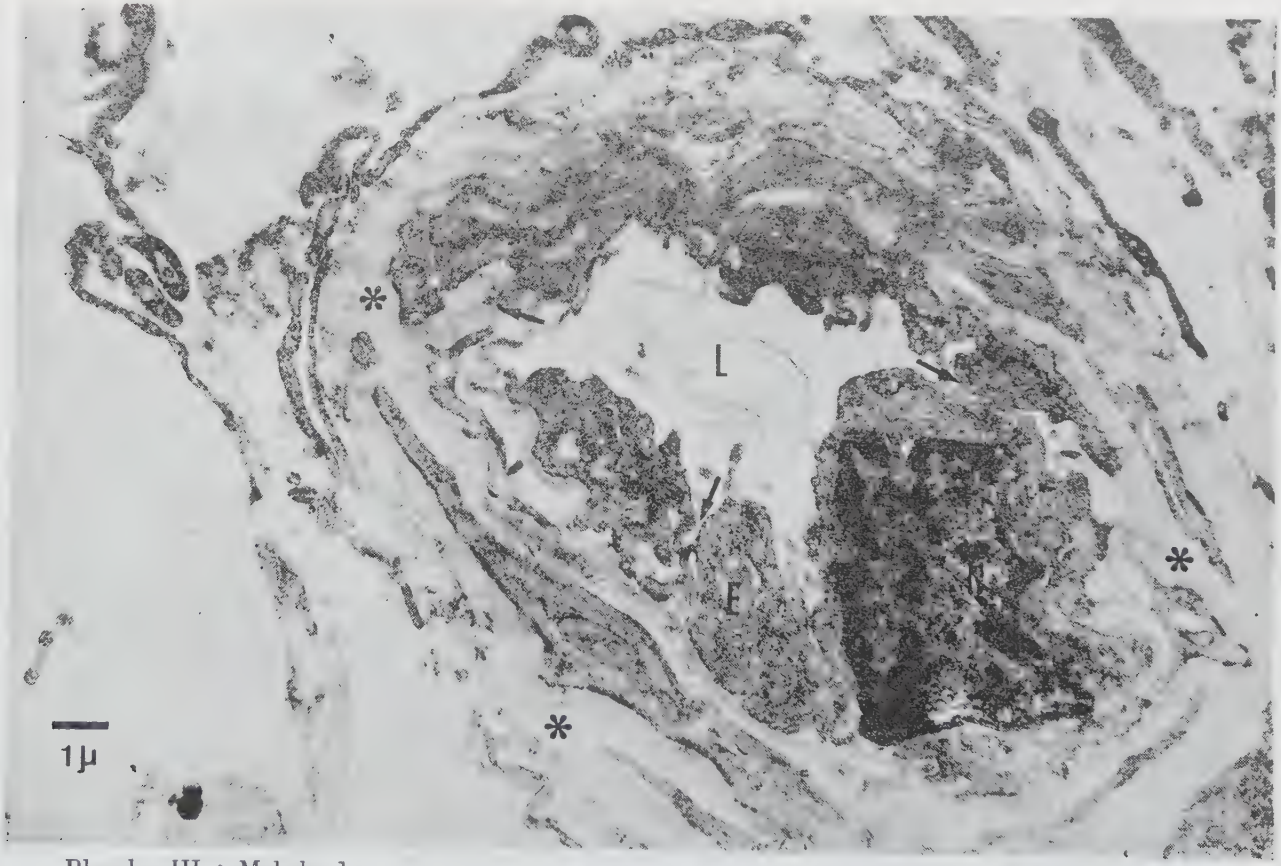


Planche III : Malade 1
Il existe des images de déhiscenee (flèches) entre les cellules endotheliales (E) .
Les noyaux (N) des cellules endotheliales sont d'aspect pycnotique .
Les basales sont epaissies (*).

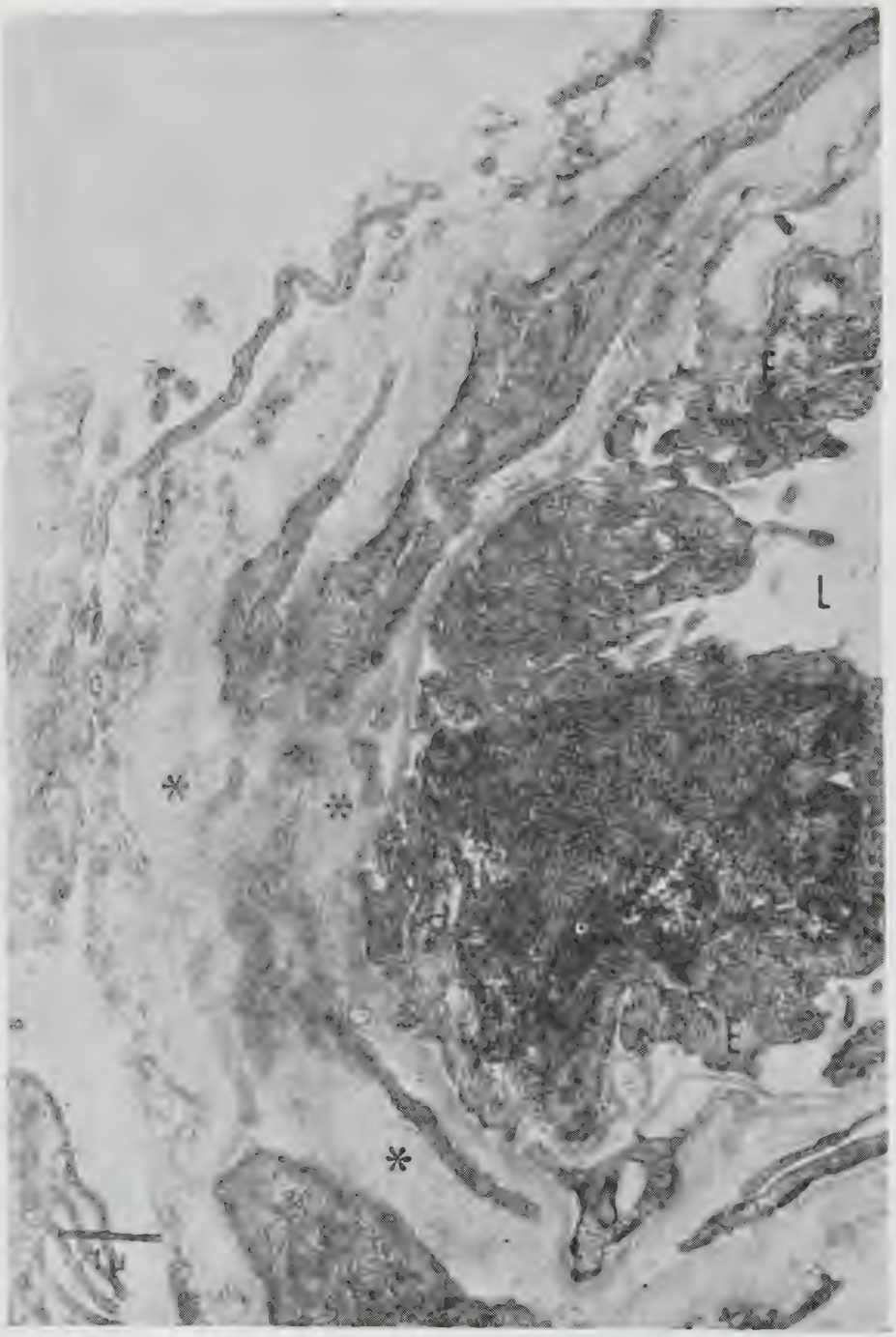


Planche IV : Malade 1

On reconnait un vaisseau capillaire avec l'endothelium (E) bordant la lumière vasculaire (L) .

Il existe un épaississement important des basales (*) avec aspect hyalinisé de celles-ci .

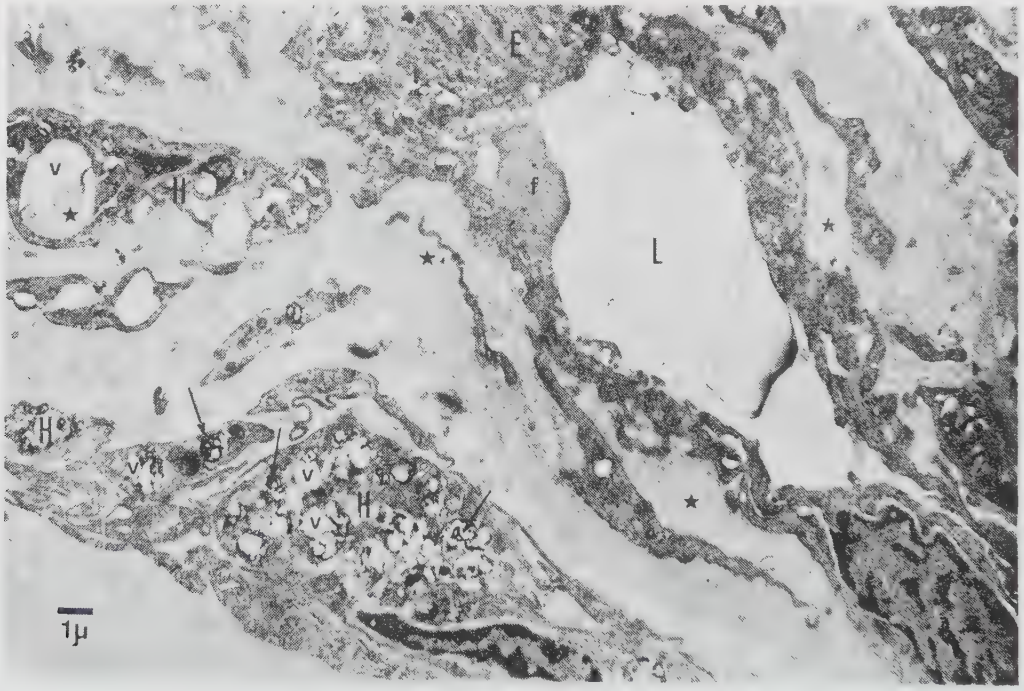


Planche V : Malade 1

Il existe un dépôt de fibrine (f) au sein de la lumière vasculaire (L), une souffrance de l'endothelium (E) , une surcharge et une hyalinisation des basales (*).

En périphérie vasculaire , de nombreeuses histiocytes macrophagiques(H) possèdent de multiples vacuoles(V)dont certaines contiennent des graisses neutres (*) , d'autres des formations myeliniques (flèches) .

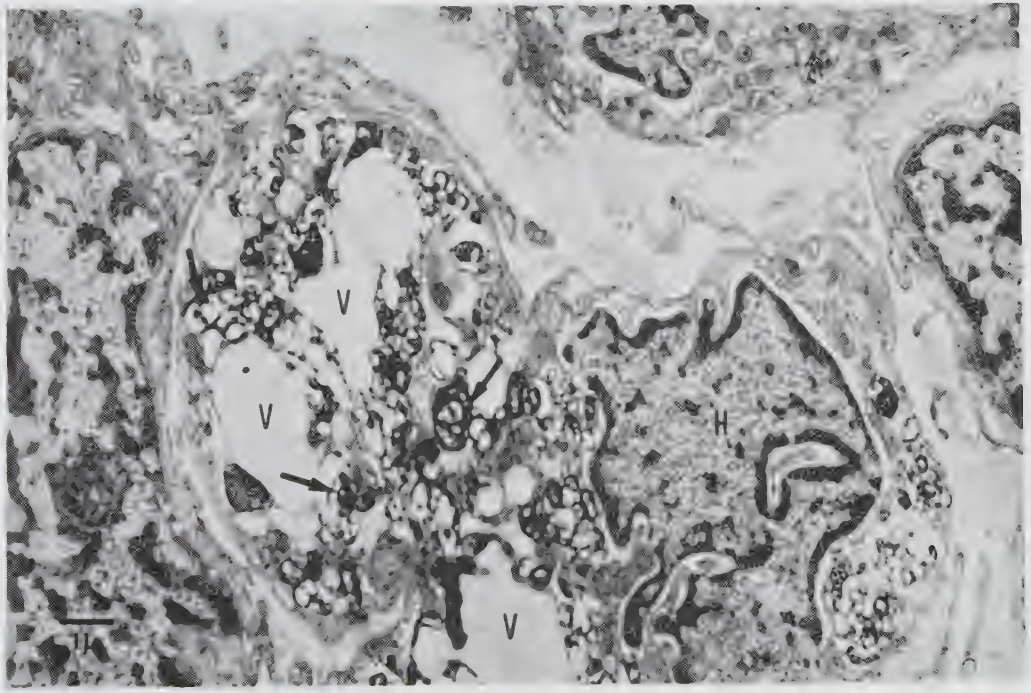


Planche VI : Malade 1

Histiocyte macrophagique (H)

Présence de nombreuses vacuoles(V)vidées de leur contenu(les lipides ont été extraits par la technique de préparation en microscopie électronique).

Dans d'autres vacuoles , correspondant à des lysosomes hétérophagiques , on note la présence de nombreuses formations myéliniques (flèches) de nature ***phospho - lipidique .***

5. — Dans les zones périvasculaires on note la présence d'un infiltra de Type histiocytaire formé de volumineuses cellules à contour irrégulier. (Planche V). Le cytoplasme de ces cellules est occupé par de volumineuses vacuoles certaines sont claires et vidées de leur contenu. Il s'agit probablement de vacuoles ayant contenu des Triglycerides, la technique de confection des bloques d'inclusions ayant probablement dissout le composant lipidique. D'autres vacuoles représentent en faite des lysosomes secondaires du Type heterophagique contenant de nombreuses figures myéliniques. Ces structures myéliniques possèdent une périodicité et une strucutre lamellaire traduisant la nature phopholipidique déjà observée en histochimie (Planche VI).

6. — On note la présence de très nombreux mastocytes.

Chez le malade (II), nous n'avons observé qu'une atteinte de l'endothelim vasculaire : augmentation de la pinocytose, turgescence de l'endothélium, dehiscence cellulaire et épaissement des basales. Les cellules histiocytaires de type macrophagique contenant des vacuoles de graisse neutre et des lysosomes IIaires avec image myelinique, sont toujours exceptionnelles (Une à deux cellules situées, en périphérie de quelques vaisseaux). (Planche VII). L'étendue des lésions rencontrées chez la malade (III) représente un aspect intermédiaire entre les deux précédents.

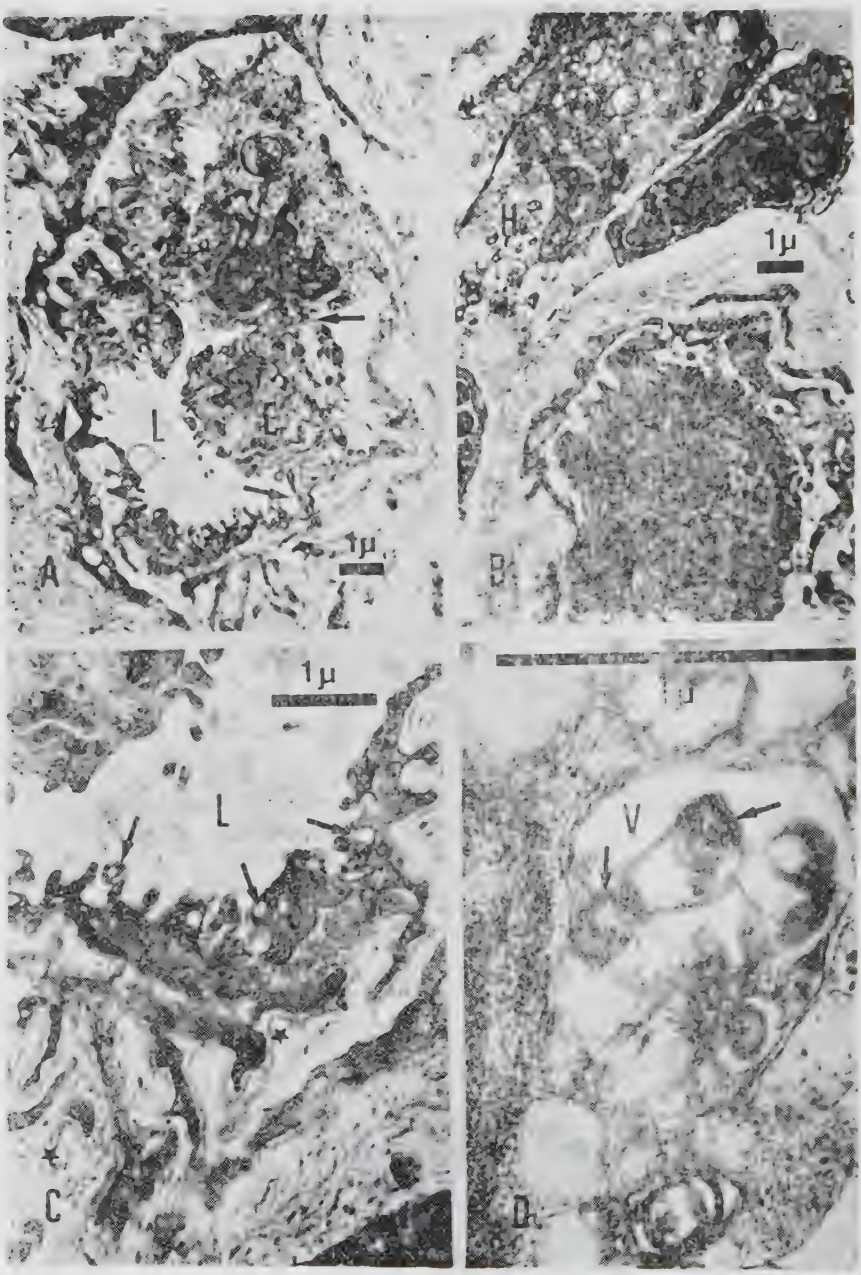


Planche VII : Malade II

(cf. page 77).

Planche VII : Malade II

A – Noter la souffrance de l'endothelium (E) et retrecissement de la lumière (L) vasculaire.

Il existe de nombreuses dehiscences (flèches) entre les cellules endotheliales.

B - La turgescence des cellules endotheliales entraîne un retrécissement de la lumière qui est presque totalement obstruée (*) .

Il existe en périphérie vasculaire des histiocytes macrophagiques(H).

C - Noter les nombreuses images de pinocytose trans-endotheliale (flèches) en regard de la lumière vasculaire (L) .

Il existe quelques dédoublements de la membrane basale (*).

D - A un plus fort grossissement on constate que les vacuoles heterophagiques (V) au sein des histiocytes contiennent de nombreuses formations myeliniques (flèches) traduisant la présence de phospholipides .

C. — DISCUSSION

Il est surprenant de trouver des lésions aussi importantes en peau apparemment saine chez des sujets porteurs d'une Hyperlipémie classiquement non atherogène. (cf. clinique des 3 malades).

Un des points essentiels semble être caractérisé par la localisation des lésions vasculaires. En effet il s'agit toujours d'arterioles de petits calibres ou de capillaires situés dans les zones papillaires dermiques donc au niveau d'une circulation terminale. D'autre part il semble possible d'établir chez un même malade, en particulier malade (I), une gradation dans l'atteinte lésionnelle. En effet après observation de nombreuses coupes tant en histochimie qu'en M.E., la lésion élémentaire semble être représentée par une **exagération de la pinocytose** (cf. planche II) puisque nous avons pu la rencontrer isolement.

Par la suite on peut supposer que le processus de pinocytose est dépassé aboutissant ainsi aux lésions endotheliales et à l'obstruction des lumières vasculaires.

Il semble logique de supposer que l'augmentation du transfert par pinocytose à travers la paroi vasculaire soit la conséquence chez ces malades de la présence au sein de la lumière vasculaire d'une quantité accrue de lipides.

C'est en effet au niveau des vaisseaux de tout petits calibres que la perturbation de l'hydrodynamique et de la viscosité sanguine sont à leur maximum du fait de la lactescence du serum. La pinocytose endotheliale détergent la fraction lipidique plasmatique pourrait aboutir ainsi à une diminution compensatrice de la viscosité plasmatique.

A un stade ultérieur, la pinocytose étant dépassée, les lésions de l'endothelim capillaire s'associent à une destruction et un épaississement des basales capillaires (cf. Photo 7).

Par la suite survient un appel histiocytaire qui du fait de leur transformation macrophagique et de la présence de nombreuses vacuoles lipidiques intracytoplasmiques (Photo 8) représente une autre forme de défense de l'organisme. Si nous avons pu retrouver chez un même malade une gradation dans les étapes lésionnelles, il semble qu'on puisse établir une chronologie de l'atteinte entre les différents malades. C'est chez le malade (1B) que nous avons pu observé la totalité des lésions, au contraire chez le malade (2) les lésions étaient débutantes simplement représentées par une exagération de la pinocytose, atteinte des basales et rares cellules histiocytaires contenant des vacuoles lipidiques. Quant au malade (3) elle pourrait représenter un type intermédiaire dans la chronologie lésionnelle.

D'autres travaux ont déjà été entrepris, sur l'atteinte cutanée au cours des hyperlipidemies mais ces études portent uniquement sur les hyperlipemies atherogènes. Il s'agit en particulier des travaux de BOUISSOU et COL.

Dans ce cas les lésions d'après les auteurs semblent essentiellement portées sur une destruction des fibres élastiques : Au niveau des zones sous-épidermiques les fibres élastiques sont rarefiées, le tissu collagène devient grenu, la substance fondamentale est plus abondante. Cette destructuration du Tissu conjonctif aboutie à l'apparition d'une «bande désertique sous-épidermique» dont l'épaisseur est variable et peut-être codifiée en type I, II ou III selon la gravité de l'atteinte.

Toutefois d'autres auteurs et en particulier Fayolle et Boucheron semblent plus nuancés sur les relations entre l'atteinte cutanée du réseau élastique et la gravité de l'atteinte vasculaire dépendant du degré d'évoluiton du processus artérioscléreux.

A notre connaissance il n'y a pas eu de travaux portant sur l'atteinte vasculaire cutanée au cours des H.L. non atherogènes.

Il ne semble donc pas possible de pouvoir établir une comparaison de nos résultats avec ceux des auteurs précédemment cités. En fait il semble que les lésions que nous observons soient da-

vantage similaires à celles observées par différents auteurs dans l'atherome expérimental induit chez l'animal (Travaux de Tryler et Col, Berek et Col., Heish et Bauer). Ces auteurs ont montré une stimulation de la phagocytose au cours de l'atherome expérimental.

D'autre part pour Adams et Bayliss l'augmentation importante des phopholipides constatée au début de l'athérogénèse expérimentale chez le lapin serait un facteur de protection.

Or nous avons observé, chez nos 3 malades, la présence concomittente de phospholipides et des Triglycerides au sein des histiocytes péri-vasculaires. D'autre part, si les Triglycerides sont répartis de façon homogène quelque soit la zone lésionnelle, les phospholipides ne s'observent qu'au sein des cellules histiocytaires, en PERIPHERIE de la lésion.

Dans les 3 cas que nous avons observé, l'histiocyte phagocyte des fractions lipidiques (essentiellement graisse neutre). La présence au sein de ce type cellulaire d'inclusions phospholipidiques, en tenant compte de l'hypothèse d'Adams et Bayliss, pourrait être la traduction de métabolisme intracytoplasmique, l'histiocyte transformant les graisses neutres en phospholipides, moins pathogènes pour l'organisme.

III. CONCLUSION

Malgrès le faible nombre de cas observé il semble que la biopsie cutanée puisse apporter des éléments nouveaux au cours d'HL non athérogènes.

Toutefois il serait nécessaire de poursuivre et de compléter cette étude pour mieux préciser le mécanisme physiopathologique envisagé.

Cependant plusieurs points semblent devoir être retenus :

1. — Sur le plan histopathologique : L'hyperlipémie Type IV touche les vaisseaux cutanés terminaux c'est-à-dire des vaisseaux de petits calibres.

Cette atteinte, bien qu'importante, n'entraine pas de retentissements cliniques évidents sur la vascularisation. Ceci doit pouvoir être expliqué par le fait que le système endothelial au niveau capillaire est en perpétuel remaniement. Les phénomènes de regénération pouvant ainsi compenser les troubles vasculaires.

2. — Sur le plan Pathologique : On est surpris d'observer des lésions vasculaires aussi importantes chez des malades ne présentant aucun signe d'atteindre vasculaire importante cliniquement décelable.

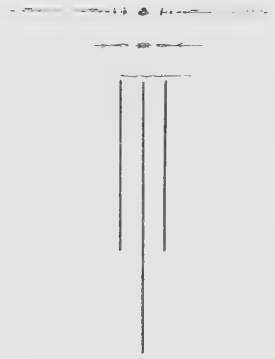
Nous n'avons toutefois observé que la vascularisation cutanée. Nous pensons qu'il serait nécessaire dans des cas cliniques

analogues de pratiquer une étude plus poussée et en particulier de vérifier si les lésions vasculaires observées au niveau de la peau ne se retrouvent pas dans d'autres circulations terminales (en particulier vascularisation cérébrale, rénale...).

Sur le plan pronostic deux faits semblent devoir être soulignés au decours de notre étude :

a) Vu l'étendue des lésions vasculaires observées, les hyperlipidémies de Type IV sont-elles vraiment de pronostic moins sombre que les hyperlipidémies atherogènes ??

b) La biopsie cutanée, examen paraclinique facile à mettre en œuvre et bénin, ne pourrait-il pas représenter un bon élément de pronostic au cours non seulement des hyperlipidémies de Type IV mais au cours des différents Types d'hyperlipémies ??



BIBLIOGRAPHIE

Adams C.W.M. et Bayliss O.B. (1963) : Histochemical observations on the localisation and origin et Sphingomyelin, embroside and cholesterol in the normal atherosclerotic human artery. J. Path. Bact. 85 : 113-119.

Adams C.W.M. et Bayliss O.B. & Ibrahim M.Z.M. (1963) : The distribution of lipids & enzymes in the aortic wall in dietary rabbit atheroma & human atheroscleroses J. Path Bact T6 421-430.

Adams C.W.M. & Bayliss O.B., Ibrahim, M.Z.M. (1963) Phospholipids in a therosclerosis the modification of the cholesterol granuloma by phospholipid J. Path. Bact. 86. 431-436.

Alains J. : Hyper cholesterolemie familiale. Thèse 1966.

Amselem A. : «Valeur atherogène du cholesterol libre lié aux B.L.P.

Médecine et laboratoire 1959, 9 (80) 223-232.

Antoine B — Patte D : «Hyperlipidemie & hyper cholesterolemie nephrotique Vie Med, 1965 - 46 (4) - 617-630.

Aubert M. : «Surdite & Vertiges d'origine vasculaire»
Communication à la société de Médecine de Nice 8.159
Bulletin Médical des Alpes Maritimes.

Balas D., J. Bazex, Broussy J., Bazex A. : Compte-rendue à la société de Médecine, Chirurgie & Pharmacie de Toulouse. 1973. Intérêt de l'étude Histochimique & Ultra-Structurale de la peau normale d'un sujet porteur d'une Hyperlipemie Type IV.

Bazex A. : Xanthomes cutanées. Récipie, 1962, 123.

Bazex A., Dupré A, Abravanel (Mme M) : Plasmocytome granulo-Xanth omateux plan normocholesterolemique Ann. Derm. & Syph. 1965. 92-139.

Bazex (A) Gayral (P) Dupré A. Parant (M) Sterm, Mlle & Bourmin (Mlle) : Xanthomatose eruptive avec lipemie & cholesterolemie normale, Sydrome leucemoïde & manifestations nerveuses.
Bull. Soc. F. Derm. & Syph. 1965, 63, 527.

Beaumont J.L. : Lipides & atherosclerose Reo. Franç Et Clin. Biol 1964, 10 (9), 1031-1034.

Beaumont J.L. & Beaumont V. et Claude J.R. : Hyper cholesterolemie essentielle et tendineuse.
Acta. Cardiologique, 1965, 20, 45.

Beaumont J.L., Jacotot B, Beaumont V, Warmet. J. & Viliane : Myclome, hyperlipidemie & Xanthomatose.
N.R.F. Hémat 1965, 63, 527.

Bouchon J.P. : «Diagnostic d'une hypercholestérolemie» Concours médical 1965, 87 (45) 6413-6423.

Bouchon J.P. : Thèse 1964.

Bourdat J. : Vue d'ensemble des hyperlipemies. Thèse 1970.

Bouchon J.P. de Gennes J.L. : Hypelipemie & Pancréatite Vie médicale 1965-46 (4) 633-642.

Bom H., Soulignac H. : «Xanthomatose hypercholesterolémique familiale Cutanéo-Tendineuse».
Presse médicale 1960-68-143.

Bom H. : «Longevité & Atherosclérose» Revue du Praticien 1966 16 (8) 1015.

Bouissou (H.) Senohail-Pesque (M) Castagnol (R) : Etude histologique de l'aorte normale depuis la Jeunesse jusqu'à la vieillesse Arch. Mal. Cœur 1966 - 59 sup. No. 2, 11.

Bouissou (H.), Fabre (M. Th.) Julian (M.) Rumeau (J.L.)
La Biopsie cutanée permet-elle de connaître l'état vasculaire
Rev. europ. Etudes Clin. Biol 1970, 15, 444.

Bouissou (H), Fabre (M. Th), Julian (M) Rumeau (J.L.) Rakotondrainibe A, Huron R : Connaissance de l'état vasculaire par la biopsie cutanée.
Rev. Med. Toulouse 1970. 6, 119.

Bouissou H. Pieraggi M. th. Julian M. Pendaris (I), Seguier J. Salvador (M), Dardenne (P) : Intérêt de la Biopsie cutanée

chez l'insuffisant coronarien (Résumé) Arch. Mal Cœur 1971, 64, 1682.

Bouissou (H) Pendaris (I) Pierragi. M. Th. Julian M.,
Darnaud J., Denard Y. Intérêt de la biopsie de la peau chez les diabétiques.
Diabètes 1972. 20, 177.

Bouissou (H.) Pierragi M. Th. Julian (M) : Le fibroblaste cutané au cours du vieillissement.
Ann. Anat. Path. Paris 1971. 16. 373.

Bouissou H., Pierraggi M. Th. Julian M. Pendaris I Requefort G. Apport de la biopsie cutanée au depistage de l'artériosclerose 1973.
Rev. Med. Toulouse S IX p. 331-341.

Brochier M., Raymond Ph. : «L'atherosclérose coronarienne» feuillets du praticien 1966 (262) 537-548».

Bru (A), Douste-Blazyl, Vergnes R, Ribet A, & Bernadet P. : Test d'exploration à la Trioleine marquée à I (131) dans les hyperlipemies essentielles et les insuffisances pancréatiques.
Journal de Radiologie et d'électrologie 1963, 44, 880.

Buck R.C. (1954) : Distribution of Acid mucopolysacharides and lipids in tissus of cholesterol-fed-rabbits Arch. Path. 58 : 576-587.

Buck R.C. (1958) : The fines Structure of the aortic endothelial lesions in experimental cholesterol atherosclerosis of rabbits Amer. J. Path. 34 : 897-910.

Castaigne A. : Hypercholesterolemie et examens de laboratoire-Importance du test phénolique de Kunkel».
Toulouse médical 1967-58 (a) 805-823.

Cayrac J.C., Pratz A, Balas D : Technique de fixation et d'inclusions rapides pour la M.E. Journal de Microsp. Vol. 18 No. 3 1973. p. 401-403.

Cloarec M. : «Hypercholesterolemie, hyperlipemie & Atherosclérose».
Vie Med 1965, 46 (4) 589-610.

Frederickson S.S., Levy R.I. & Lees R.S. : Médical progress. Fat.

Cohen L., Blasidell R.K., Armiste V. & Djordkevitch J. : Xanthomatosis, familial hyperlipidemia and myclomatosis Council on ath. Grenlation, 1964, 30, Supl. 3, 5.

Cottet, Cloarec M, Lemaire A. Bourguignon A : «Cholesterolemie normale» Arch. Mal. Cœur Vais (revue atherosel. suppl.

No. 1, 1961, 3, 19-35.

Degos R, Touraine R, Belaich S, & Cherif, Cheikh J.L. : Xanthogranulomatose Bull. Soc. F. Derm & Syph. 1967. 74. 224.

Douste-Blazy (L), Polonovski J. & Valdigiué P. : Fractionnement chromatographique des lipides sanguins. Etudes des phosphatides Bull. Soc. Chim. Bil. 1965. 38-27.

Gadrat J., Bazex A, Douste-Blazy L. & Dupré A. : Xanthomes miliaires et très forte hyperlipidémie évoluant en poussées déclenchées par une alimentation hyperlipidique. «Hyperlipémie essentielle de l'adulte avec eruption secondaire des Xanthomes». Bull. Soc. Fr. Derm. & Syph. 1952, 59, 359.

Cabe M : Techniques histologiques Masson, p. 224.

Gadrat J. Douste-Blazyl, Bru A, Ribet A, & Mai Van Dan Mlle : Hyperlipémie et Xanthomes eruptifs au cours d'une acromégalie avec diabète sucré.

Bull. Min. Soc. Méd. hôp. Paris. 1961, 77, 97.

Gasdos A : «Données physiologiques & biochimiques, concernant la lipémie et la cholestérémie».

Ganter P; Jolles G. : Vie Méd. 1965, 46 (4) 535-538.
Histochimie, normale et pathologique. Tome II.
Histochimie des lipides & stéroides 1970 - Gauthier - Villap-Paris, p. 1571-1608.

Gennes J.L. (De) : «Examen d'un malade atteint d'hyperlipémie» Rev. praticien 1965, 15 (31) 4043-4060.

Gennes J.L. (De), Bouchon J.P. : «Les hyperlipémies ou hyperglycéridémies idéopathiques».
Rev. praticien 1965, 15 (31), 4095-4118.

Gennes J.L. (De) - Maunand B. : «Les hypercholesterolémies familiales» Rev. Prat. 1965. 15 (31), 4068-4089.

Gennes J.L. (De) Salmon D, Turfin G & Truffert J. : Génétique des hyperlipidémies. Ann. Biol. Clin. 1970, 28, 121-130.

Gennes J.L. (De), Turfin G. & Truffert J. : Transmission génétiques des hyperlipidémies idiopathiques.
Ann. Biol. Clin. 1973, 31, 133-142.

Gennes J.L. (De) : Les Hyper lipidémies idéopathiques. Proposition d'une classification simplifiée.

Fayolle J. & Bouchon : La Biopsie cutanée peut-elle entrer dans le bilan paraclinique de l'artéritique : 1973. Lyon Médicale. 229.6, 591-596.

Frexinos J., Balas D, Ribet A : Les cellules endocrines de la mu-

queuse duodenale chez l'homme. Etude ultrastructurale : Bio-Gastroenterol. Paris. 1973, 6, 105-107.

Frederickson D.S. & Lees R.S. : A system for phenotyping hyper lipoproteinemia. Circulation. 1965. 31-321.
Transport in lipoproteins. An integrated approach to mechanisms and disorders. New Engl. J. Med. 1967.276 -34.

Frezal & Rey : «Génétique des hyperlipidemies». Coll. Int. Col. 16-18 N. 1960.31.

Harrisson's : Principles of Internal Médecine. 7th Edition. McGraw Hill. 1974. p. 633-643.

Larcan A : «Les hyperlipémies essentielles, leurs aspects cliniques & biologiques actuels». Presse Med. 1963-71 (47). 2243-2247.

Laudat Ph. : «Etat physicochimique des lipides circulants» Rev. Prat. 1965-15 (31) 4021-4032.

Loeper M : «Le processus Histologique de l'athérome et de l'athérosclérose». Press. Med. 1960. 14 (29). 225-226.

Lees R.S. & Hatch J.T. : Sharper separation of lipoprotein species by paper electrophoresis in albumin-containing buffer.
J. Lab. Clin. Med. 1963. 61-518.

Machebœuf M. : Recherches sur les phospho amino-lipides et les sterides du serum et du plasma sanguins.
Bull. Soc. Chim. Biol. 1929. 11. No. 268-485.

Mirouze J., Orsetti A. : «Hyperlipémie au cours des diabètes». Vie Med. 1965, 46 (4) 565-575.

Neuman N., Cachin M., Pergola F., Gallian Ph., Charbonnier A. : «Traitement des hyperlipémies et des stéatoses hépatiques par de fortes doses de l'ester hexanicotinique de meso inositol».

Policard A.; Bessis M., Locquin M. : Entretiens de Bichat. 1968. Traité de Microscopie : Masson, p. 247 et p. 302-303.

Raynaud R., Brochier M., Raynaud Ph. : «Pathogénie de l'athérosclérose». Feuillet du praticien 1966 (262) 531-536.

Rouffy-T : «Xanthomatose tendineuse familiale hypercholesterolémique». Thèse 1966.

Schrub J.C. : «Hypercholesterolémie». Revue Med. normandes 1966 (1).

Biochimica & Biophysica Acta : «Lipids and lipid Metabolism». Vol. 187, No. 3 p. 285-468. 21 Octobre 1969.
Vol. 70. 84. 98. 106. 116. 125. 137. 144. 152. 164. 176. 177.

Taylor C.B., Trucheart R.E. & Cox. G.E. (1963). Atherosclerosis in Rhésus monkeys, III, the rôle of increased thickness of arterial walls in atherogenesis. Arch. Path. 76 : 14-28.

Taylor C.B. Manalo-Estrella, P. & Cox, G.E. (1963). Atherosclerosis in Rhésus monkeys V. Marked died included hypercholesteremia, with Xanthomatosis and severe atherosclerosis. Arch. Path. 76; 239-249.

Taylor C.B., Cox G.E, Manallo-Esterella. P. & Southworth. J. (1962). Atherosclerosis in Rhesus monkeys II. Arterial lesions associated with hypercholesteremia induced by dietory fat and cholesterol. Arch. Path. 74 : 16-34.

Vu le Président du Jury

Le 22 Juin 1974

Professeur A. BAZEX.

Vu le Président de l'Université

Paul Sabatier

Professeur L. LARENG

29 OCT. 1974

Achevé d'imprimer
en Novembre 1974
sur les Presses de
l'Imprimerie AN - NOUR
Tél : 286989 Beyrouth - Liban